



SZEGEDI EGYETEMI TUDÁSTÁR 4.

Élő természettudományok



Szegedi Egyetemi Kiadó
2014

SZEGEDI EGYETEMI TUDÁSTÁR 4.
Élő természettudományok

Szerkesztette:
DUX LÁSZLÓ

SZEGEDI EGYETEMI TUDÁSTÁR sorozat

1. Szent-Györgyi Albert szellemi öröksége
2. The intellectual heritage of Albert Szent-Györgyi
3. Szent-Györgyi Albert a Délmagyarországban és a New York Timesban
 4. Élő természettudományok
 5. Élettelen természettudományok
 6. Bölcsészettudományok
 7. Bölcsészet- és társadalomtudományok
 8. Egyetemtörténeti fotóalbum

Sorozatszerkesztők:

DUX LÁSZLÓ, HANNUS ISTVÁN, PÁL JÓZSEF, ÚJSZÁSZI ILONA

A sorozat elkészítésében közreműködött:

SZTE Klebelsberg Könyvtár

Készült:

a Szegedi Tudományegyetem megbízásából, a „TÁMOP-4.2.3.-12/1/KONV – 2012-0035, Tudományos eredmények elismerése és disszeminációja a Szegedi Tudományegyetemen” pályázat keretében.



SZEGEDI EGYETEMI TUDÁSTÁR 4.

Élő természettudományok



Szerkesztette:
DUX LÁSZLÓ

Szegedi Egyetemi Kiadó
Szeged, 2014

Szerkesztette:
DUX LÁSZLÓ

A kötet szerkesztésében közreműködött:
BORUZNÉ BODNÁR TÜNDE

© Szegedi Tudományegyetem
© Szerzők, szerkesztők
© Szegedi Egyetemi Kiadó

Minden jog fenntartva.

A kiadásért felel:
a SZEGEDI EGYETEMI KIADÓ
vezetője

Borító, műszaki szerkesztés:
LOSJAK LÁSZLÓ

Korrektúra:
SINKOVICS BALÁZS

Nyomdai kivitelezés:
GENERÁL NYOMDA KFT.

ISBN 978-963-306-349-1

Tartalomjegyzék

ELŐSZÓ	7
ERDEI LÁSZLÓ <i>Növénytantól a növénybiológiáig: 150 év története</i>	9
MIHÁLY ANDRÁS <i>Neuroanatómusok és neurohisztológusok a szegedi egyetemen</i>	25
JANCSÓ GÁBOR <i>Kapszaicin-kutatások a Szegedi Tudományegyetemen</i>	41
DUX LÁSZLÓ – MENDLER LUCA <i>Vázizomkutatások Szegeden</i>	59
MÁNDI YVETTE <i>Az orvosi mikrobiológiai-immunológiai kutatás és oktatás története az Általános Orvostudományi Karon</i>	75
KREDICS LÁSZLÓ, VÁGVÖLGYI CSABA <i>SZTE TTIK Mikrobiológiai Tanszék</i>	94
SZABAD JÁNOS <i>Új mikrotubulus funkció a genetikai boncolás tükrében</i>	101
BOROS IMRE MIKLÓS <i>Együtműködés egyenlő hatékonyság – hisztonokat módosító fehérjekomplexek működése a sejtmagban</i>	111
BENEDEK GYÖRGY – SÁRY GYULA <i>A modern neurofiziológia szegedi története</i>	118
VÉCSEI LÁSZLÓ – GÁRDIÁN GABRIELLA <i>Gondolatok a szegedi neurológia fejlődéséről a harmadik évezred hajnalán: a neuromorfológia és a molekuláris neurológia hídjai</i>	134
JANKA ZOLTÁN <i>Biológiai pszichiátria Szegeden: az elme kötőszöve az agy</i>	150
PAPP GYULA – CSONT TAMÁS – VARRÓ ANDRÁS <i>Kísérletes szív-ér rendszeri kutatások Szegeden</i>	164
FORSTER TAMÁS – CSANÁDY MIKLÓS <i>A klinikai kardiológia története Szegeden</i>	189
WITTMANN TIBOR <i>Klinikai és kísérletes gasztroenterológia az I. sz. Belgyógyászati Klinikán</i>	205
RAKONCZAY ZOLTÁN – HEGYI PÉTER – KORMÁNYOS ESZTER – CZAKÓ LÁSZLÓ <i>A szegedi pankreatológia története</i>	208

ROSZTÓCZY ANDRÁS – RÓKA RICHÁRD – IZBÉKI FERENC – WITTMANN TIBOR <i>Tápcsatornai motilitási és neurogasztroenterológiai kutatások</i>	224
BÁLINT ANITA – FARKAS KALUDIA – BOR RENÁTA – MILASSIN ÁGNES – SZEPEZ ZOLTÁN – NAGY FERENC – MOLNÁR TAMÁS <i>Colorectalis kórképekhez kapcsolódó kutatások</i>	233
KEMÉNY LAJOS – SZABÓ KORNÉLIA – SZÉLL MÁRTA – BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA <i>Dermatoimmunológiai kutatások</i>	239
FALKAY GYÖRGY – BÁRTFAI GYÖRGY <i>Reprodukciós endokrinológiai és farmakológiai kutatások a Szegedi Tudományegyetemen</i>	256
HOHMANN JUDIT – MÁTHÉ IMRE <i>Gyógynövény- és növényi hatóanyag-kutatások az SZTE Gyógyszerésztudományi Karának Farmakognóziái Intézetében</i>	267
IVÁNYI BÉLA <i>A vese nem-daganatos betegségeinek a kutatása az SZTE Patológiai Intézetében</i>	281
BARADNAY GYULA – BOROS MIHÁLY – LÁZÁR GYÖRGY – NAGY SÁNDOR <i>Klinikai és experimentális sebészet: múlt, jelen és jövő</i>	298
PINTÉR SÁNDOR <i>Helyreállító sebészet, kézsebészet</i>	312
ROVÓ LÁSZLÓ – KISS JÓZSEF GÉZA – JÓRI JÓZSEF <i>Cochlearis implantáció az SZTE Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikán</i>	321

Előszó

A Szegedi Egyetemi Tudástár, Élő természettudományok kötetét tartja kezében az olvasó. A kötet célja – az Élettelen természettudományokat, valamint a Bölcsész- és Társadalomtudományokat bemutató kötetekkel együtt – a nem szakmabeli érdeklődő közönség számára megmutatni, honnan indultak, merre haladtak és hová jutottak a Szegedi Tudományegyetem, illetve jogelőd intézményeinek tudományos iskolái, kiemelkedő kutatói.

Jelen kötetben huszonnégy tanulmány szerepel. Az egyes tanulmányok szerzői egyedül vagy munkatársaikkal arra törekedtek, hogy tényekkel, dokumentumokkal alátámasztva, mégis olvasmányos stílusban adjanak áttekintést egy-egy orvos-biológiai terület szegedi gyökereiről, eredményeiről és fejlődéséről. Emléket állítva olyan kutatóknak, akik az egész világ számára tudtak elsőként újat mondani, és ezzel évtizedekre megalapozták a következő generációk munkáját. Szent-Györgyi Albert, ifj. Jancsó Miklós, Ivánovics György kiemelkednek ezen kutatók sorából. Fontos fejezetek mutatják be azon területeket is, ahol a világ talán előbb mozdult nálunk, de egy-egy vizsgálat, eljárás első hazai megvalósítása, továbbfejlesztése tudományosan is maradandó eredményeket hozott. Ezek közé sorolhatjuk – többek között – a szegedi vesetranszplantáció, szívsebészet, endokrinológia, gasztroenterológia hagyományait.

Élő természettudományi Tudástárunk egyes fejezetei 150 évvel ezelőttről, a kolozsvári alapoktól indulnak. Mások a múlt század harmincas éveinek klebelsbergi felvirágzásától számítják gyökereiket. Számos terület nemzetközileg is versenyképes szegedi művelése a puhuló diktatúra éveinek könnyebb publikációs, nemzetközi kapcsolattartási viszonyainak köszönheti indulását. Mégis mindegyikben fontos közös vonás, hogy a következő generációk jól sáfárgodtak elődeik hagyatékával, és ma is, reményeink szerint a jövőben is, fontos tudományos eredmények születnek belőlük Szegeden, vagyis az „egyetemi tudástár” ezután is töretlenül fejlődik, gyarapodik.

Szeged, 2014. július 7.

*Dux László
szerkesztő*

Növénytantól a növénybiológiáig: 150 év története

Bevezetés

A másfél évszázad kerekége kedvéért, kissé önkényesen, történetem az 1863-as évvel kezdem, amikor Nagyszebenből Kolozsvárra visszatelepítik a királyi jogakadémiát és a természettudományi karon megindult a képzés (Minker 2003). Ez csupán előjátéka volt annak – a mintegy csírázással kezdődő – fejlődési folyamatnak, amelyet Eötvös József kultuszminiszter kitartó és áldozatos munkája indított el. Ennek eredményeképpen az 1870-es, a kolozsvári egyetem alapításáról szóló törvényjavaslatot – nem minden akadály nélkül – végül elfogadták, és 1872. október 12-én Ferenc József aláírta a létrehozásról szóló XIX. és XX. tövénycikkelyeket. Az 1. § kimondja: „Kolozsvárott, a tanszabadság elvének alapján m. kir. tudomány-egyetem állíttatik fel” (Újszászi 2010).

Ezzel az aktussal megszületik a Szegedi Tudományegyetem közvetlen jogelődje, amelynek *Matematikai és Természettudományi Karán* helyet kapott a Növénytani Tanszék is *Kanitz Ágost* vezetésével. A kar elnevezése a mai kornak megfelelő módosítással 135 év után ismét aktuálissá vált: 2007 óta a Szegedi Tudományegyetemen *Természettudományi és Informatikai Karról* és Növénybiológiai Tanszékről beszélünk (Rácz 1999, Ráczné 2011). Átszervezések, átnevezések, a történelem viharain át való menekülések és küzdelmek után, a növénytani diszciplína elemei a széttagozódás és egyesülés után ismét közeli pozícióba kerültek a fejlődés felfelé tartó spirálján.

A 150 éves időtartamot a történelmi helyzetek és a növénytan-növénybiológia szempontjából fontos változások alapján 4 időszakon keresztül szeretném bemutatni. Az első periódus a kolozsvári és azt követő bizonytalan évek (1872–1920) kutatásait, majd a második időszak a Szegeden történeteket ismerteti a *Növénytani Intézetből* kivált *Növényélettani Tanszék* megalkulásáig (1921–1952). Ezt követően a tanszékek párhuzamosan működnek (1952–2007); a *Növénytani Tanszék* a növénytan, növénysszervezetten és -rendszeren tárgyait oktatja, a *Növényélettani Tanszék* a mikrobiológia, növényi anyagcsere-életten, valamint növekedés- és fejlődéséletten témakörökben végzi az oktatást és kutatást. A Mikrobiológiai Tanszék 1972-ben önállósult, így a növényélettani témakör homogénebbé vált és állandósult. Végül, a 2000-ben integrálódott Szegedi Tudományegyetemen a Növénytani és Növényélettani Tanszékek 2007-ben *Növénybiológiai Tanszék* néven

egyesültek, és így létrejött a modern növénybiológia szervezeti és infrastrukturális feltételrendszere (2007–jelen).

Kolozsvártól Szegedig (1872–1920)

A Ferenc József Tudományegyetem alapításakor már önálló Matematikai és Természettudományi Karral indult 7 tanszékkal, köztük a Növényteni Tanszékkal, Kanitz Ágost (1843–1896) professzor vezetése alatt. Érdemes felfigyelni a széles európai látásmódra és kapcsolatokra. A Lugoson született Kanitz Nagykőrösön és Temesvárott végezte középiskoláit, majd a bécsi tudományegyetemen folytatta növényteni tanulmányait. Párizsban rendezett nemzetközi növényteni kongresszus titkára volt, további útja Brüsszel, Leiden, Utrecht, Frankfurt intézményein keresztül Mosonmagyaróvárra vezetett, de bejárta Olaszország és Anglia botanikai műhelyeit is. Ilyen háttérrel lett a kolozsvári egyetem rendes tanára 1872-ben. Botanikai munkássága rendkívül sokrétű: florisztikai kutatásait nemcsak a Monarchián belül, például a legteljesebben a Duna-Tisza közén végezte, hanem a Balkán-félsziget országaiban is. Megalapította a kolozsvári botanikus kertet és rendezte az Erdélyi Múzeum-Egylet herbáriumát. Három alkalommal volt a Kar dékánja, és 1887/88-ban az egyetem rektora. Tagja volt a római, a magyar és a román tudományos akadémiának. Magyar nyelven oktatta a növénytant, megalapította a *Magyar Növényteni Lapok*-at, 400 oldalas Általános növénytan c. tankönyvének kiadását 1896-ban bekövetkezett korai halála akadályozta meg.

Utóda, Istvánffy Gyula (1860–1930) a Kolozsvári Tudományegyetem Növényteni tanszékén töltött néhány tanársegédi éve után szintén európai körútra indult, a botanika mellett főleg mikológus intézményekben tanulmányozta a gomba kórokozókat és Oslóban a sör élesztőgombáit is. Később mikológiai munkásságának nagy jelentősége lesz: védekezést dolgozott ki a szőlő-peronoszpóra ellen, igazgatója lett a Magyar Királyi Központi Szőlészeti Kísérleti Állomás és Ampelológiai Intézetnek Budapesten, majd az MTA is tagjává választotta. Feltűnő, hogy a mai értelemben vett biotechnológia is érdekelte: kidolgozta és szabadalmaztatta a kukoricaszárból és nádból való cellulózgyártás módszerét.

Fényes tudományos életútja csak rövid időre vezette vissza Kolozsvárra, amikor 1897-ben folytatta a Növényteni Tanszék továbbfejlesztését: újjászervezte a Növényteni Intézetet és a növénykertet.

Az átszervezések már akkor is mindennaposak voltak és folytatódtak: Richter Aladár (1868–1927) 1901-ben Általános Növényteni Intézetet szervezett,

majd ebből vált ki a rákövetkező évben a Növényrendszertani Tanszék Borbás Vince (1844–1905) vezetésével, amely csak halálig működött. Richter Aladár 1913-ig vezette a tanszéket, őt Győrffy István követte 1913–1919, majd Erdély visszatérése után 1940–1944 között.

A szegedi évek első periódusa (1921–1952)

Győrffy István nagynevű egyéniség volt: az ő munkássága már Szegedre vezetett. A néhány éves bizonytalanság után Szegedre települt Ferenc József Tudományegyetemen Győrffy István (1880–1959) vezetésével 1921-ben kezdte meg működését az Általános és Rendszeres Növénytani Intézet, Botanikus Múzeum és Botanikus Kert, melynek 1940-ig volt vezetője.

Magasabb egyetemi tisztségeket is betöltött: 1924/25-ben és 1935/36-ban dékán volt, közben 1929/30-ban az egyetem rektori tisztségét is viselte. Az MTA levelező tagja volt 1940–1949 között, a tagságot 1989-ben visszaállították. Kutatási témája a mohák rendszertana és ökológiája volt, de a florisztikát is széleskörűen művelte a Mátra, Magas-Tátra és Erdély növényvilágára fókuszálva. A tanszék nevében is szereplő botanikus kert létrehozásában is szerepet játszott.

Az 1940. év októberében a Ferenc József Tudományegyetem visszatért Kolozsvárra, vele együtt Győrffy professzor is. Kolozsvárott még jelentős munkát végzett mint egyetemi tanár, és mint az ottani magyar és román nyelvű botanikai folyóiratok munkatársa. Élete utolsó éveit Magyarországon töltötte, Csákváron hunyt el.

Szegeden 1940. november 11-én megnyílt az újonnan alapított Horthy Miklós Tudományegyetem, az új tanszékvezető Greguss Pál (1889–1984) lett, aki 1964-ig látta el e tisztséget. A tanszék neve *Növénytani Intézet és Fűvészkert*-re változott. Greguss Pál munkássága széleskörű volt: a növényélettan, morfológia és rendszertan, fejlődéstörténet, genetika, ökológia és biofizika területeit művelte. Maradandó publikációi a faanatómia és paleoxylotómia tudományágakban jelentek meg. Annak idején híres volt a trifiletikus származástan elmélete. Közéleti tevékenysége mind az egyetemen, mind nemzetközileg jelentős volt. A Természettudományi Kar dékánjaként 1946/47-ben, rektorként 1957/58-ban szolgált.

A *Növénytani Intézet és Fűvészkert*, valamint a növénytani oktatás és kutatás történetében újabb jelentős változás következett be, amikor 1952 szeptemberében kivált és megkezdte működését az önálló *Növényélettani Tanszék* Szalai István, az „anyaintézet” docense vezetésével, aki 1973-ig bírta ezt

a posztot. Ezzel az intézmény két ágra szakadt, hogy majd 55 évvel később, 2007-ben újra egyesüljön *Növénybiológiai Tanszék* néven. Időközben a *Növényélettani Tanszék* 1967-től 1971-ig *Növényélettani és Mikrobiológiai Tanszék* néven működött. A két tudományág azonban 1972-ben kettévált, s Ferenczy Lajos vezetésével megalakult a *Mikrobiológiai Tanszék*. Ezzel az eredetileg egyetlen Növénytani Intézetből három tanszék – a Növénytani, Növényélettani és Mikrobiológiai – jött létre.

A szétválás után... (1952–2007)

A Növénytani Tanszék és Fűvészkert

A *Növénytani Intézet és Fűvészkert* vezetésével az 1964/65-ös tanévre átmenetileg Szalai Istvánt bízták meg, de már a a következő tanévtől 1979-ig Horváth Imre (1926–1979) docens vezette a tanszéket. A következő években a tanszék neve többször is megváltozott, ami bizonyos önazonosság keresésre utal. Az új elnevezés *Növénytani Tanszék és Fűvészkert* lett. Innentől kezdve 2007-ig a Fűvészkert egyértelműen a mindenkor Növénytani Tanszékhez tartozott, majd 2007-ben önállósult, és közvetlenül az Egyetem alá került. Talán a tudományágak fejlődésével indokolhatóan 1967-től rövid három évre a tanszék felvette a *Növény szervezettani és Növényrendszertani Tanszék és Fűvészkert* nevet, hogy 1970-ben visszatérjen a korábbi *Növénytani Tanszék és Fűvészkert* elnevezésre. Ez a név aztán megmaradt a 2007-es egyesülésig. 1979-től 1982-ig Simoncsics Pál docens, 1982-től 1995-ig Gulyás Sándor docens, 1995-től 2007-ig Kocsisné Mihalik Erzsébet docens voltak a tanszékvezetők. 1995–2007 között a tanszékhez tartozott még a Fűvészkertben működő MTA Növénytani Tanszéki Kutató Csoport Lehoczki Endre egyetemi tanár vezetésével.

Tematikailag a *Növénytani Tanszék és Fűvészkert* kutatási területei az ökológia és morfológia fő kérdéseire irányultak, melyhez a Fűvészkert megfelelő háttérrel biztosított. Horváth Imre egyetemi tanár (1966-tól akadémiai doktor) a növényökológián belül a fény spektrális összetételének produkcióbiológiai hatását vizsgálta: ennek érdekében hozta létre az akkor korszerű fitotront a Fűvészkertben.

Horváth professzort rövid időre Simoncsics Pál docens követte tanszékvezetőként, aki harmadkori üledékek palinológiájával és recens pollenmorfológiával foglalkozott. Ez a téma korábban is megvolt a tanszéken, hiszen Kedves Miklós tudományos főmunkatárs (1974-től akadémiai doktor) is pollenmor-

fológiával foglalkozott fénytranszmissziós és scanning elektronmikroszkópos módszerekkel.

Gulyás Sándor vezetése alatt mézelő növények nektármirigy, anatómiájának és nektárprodukciónak a kutatása került előtérbe, valamint a Fűvészkert is tovább fejlődött a rózsakert felújításával és évelő növények gyűjteményének gyarapításával.

Kocsisné Mihalik Erzsébet docens vezetése alatt a tanszék kutatási spektruma részben megőrizte a korábbi témákat, részben pedig kiteljesedett az ökológia, a fenotípusos adaptáció, a gyógynövénykutatás és az almafélék tűzelhalásos bakteriális betegségének biológiája irányába (Mihalik és mtsai. 2007). A Fűvészkertben az utóbbi időben a biológiai sokféleség szakmai szinten és népszerűsítő módon történő bemutatása, a sokféleség megőrzésében való részvétel volt a fejlesztés fő iránya. Jelenleg a Fűvészkertben alkalmazott természetvédelmi kutatások folynak, ennek keretében közreműködnek a régió védett növényfajainak *ex situ* megőrzésében, s ezek szaporításával, visszatelepítésével részt vállalnak a természetes populációk egyedszámának stabilizálásában. Ezek a munkák a régió nemzeti parkjaival együttműködésben folynak.

Bagi István docens kezdetben a folyómedri iszapnövényzet leírásával és vegetációdinamikájával foglalkozott, majd a Kiskunsági Nemzeti Park, illetve a Duna–Tisza köze területén végzett vegetációtérképezési, növényzetdokumentálási munkákat. Később főbb kutatási területévé a magyarországi inváziós fajok biológiai sajátosságainak vizsgálata lett, miközben hosszú távon foglalkozott a virginiai holdruta kunfehértói állományának populációdinamikájával.

Maróti Imre docens a növények sejt- és szövettanát vizsgálta. Az MTA Tanszéki Kutatócsoport témája a fotoszintézis ökofiziológiája, gyomnövények herbicid rezisztenciája volt. Emellett Laskay Gábor (1955–2014) docenssel együtt a klorofill fluoreszcencia mérése alapján stresszfiziológiai kutatásokat végeztek. Laskay Gábor fő érdeklődési köre sejttani volt: a sejtek ionikus homeosztázisa és az azt fenntartó mechanizmusok tanulmányozása fluoreszkáló festékekkel, különös tekintettel a vitális sejtleletani paraméterekre. Tanulmányozta a sejtek redox-állapotát és a transz-plazmamembrán elektron-transzport aktivitást, valamint az életképességet károsító anyagok hatásmechanizmusát és az intracelluláris jelátviteli mechanizmusokat (Laskay és mtsai. 2005).

Ilyen kutatási háttérrel érkezett el a *Növénytani Tanszék és Fűvészkert* a 2007-es esztendőhöz, amikor a *Növényélettani Tanszékkel* egyesülve mint *Növénybiológiai Tanszék* az Egyetem utcai (Ady téri) épületből az újonnan épült újszegedi biológiai épületbe költözött, hogy modern infrastrukturális

és megváltozott személyi viszonyok között folytassa munkáját. Ettől az évtől Kocsisné Mihalik Erzsébet docens immár a független, közvetlenül az Egyetem fennhatósága alá tartozó Füvészkert igazgatója lett, ahol néhány év alatt hatalmas fejlődést indított el, üvegházi komplexumot hozott létre (2008–2013, KEOP projektek keretében).

A Növényélettani Tanszék

Az 1952-ben létrejött *Növényélettani Tanszék* első vezető professzora Szalai István (1913–2012) volt 21 éven keresztül. A kutatási profil már specializálódott: a fő téma a növények aktív és nyugalmi állapotának szabályozása volt. Így Varga Magdolna a növekedési hormonok, az auxin és gibberellinek hatásmechanizmusát, Nagy Mária a magvak nyugalmi állapotát és a csírázás hormonális szabályozását, az etilén és auxin anyagcseréjét tanulmányozta, Sirokmánné Köves Erzsébet (tanszékvezető 1973–1985 között), Szabó Margit és Görgényiné Tari Irma szintén a növekedésszabályozás elemeit kutatta.

Zsoldos Ferenc (1927–2012), aki az ELTE-ről került 1957-ben a Növényélettani Tanszékre (tanszékvezető 1985–1995 között) a növényi ásványi táplálkozást, ionfelvételt, ezzel kapcsolatos környezeti hatásokat – mint az alacsony hőmérséklet, a nitrit toxicitás és egyes mikroelemek hiánytünetei – vizsgált, foglalkozott, főleg rizs növényeket használva. A tanszéken korszerű Izotóplaboratóriumot alakított ki, és bevezette a növények ionfelvételének nyomjelző technikával történő vizsgálatát, melyet az oktatásban is alkalmaztak. Kooperációs kapcsolatban volt az SZBK növénybiológiai kutatóival is, különösen a szintén ELTE-s háttérrel rendelkező Erdei Lászlóval; már 1977-től közös közleményeik születtek (Erdei és Zsoldos 1977; Erdei és mtsai. 1977).

Az 1995. évet követő időszakban érezhetően megnőtt a tanszék aktivitása, fejlesztése. Tematikailag a növényi stresszfiziológia területén alakultak ki modern irányzatok, amelynek során elsősorban a nehézfém, a só- és szárazságstressz hatására történő változásokat vizsgálták a molekuláris biológiai, élettani, ökofiziológiai és morfológiai szinten, valamint a növényi válaszreakciók holisztikus, funkcionális genomikai megközelítésével. A tanszékvezető, Erdei László egyetemi tanár (1989-től akadémiai doktor) a növények anyagtranszportjával, az abiotikus stresszorokra adott növényi molekuláris válaszreakciókkal, az ehhez vezető jelátviteli folyamatokkal, a nitrogén-monoxiddal mint jelátvivő anyaggal, valamint az adaptáció jelenségének a kutatásával foglalkozott. Nevéhez fűződik a fitoremediációs technológiák magyarországi népszerűsítése és alkalmazása. A tanszék másik fontos szakterülete a növényi

hormonok és növekedésszabályzó anyagok, így az auxinok, az abszcizinsav, az etilén, a szalicilsav stresszakklimatizációban betöltött szerepének vizsgálata. Ezzel a témakörrel Tari Irma docens foglalkozott. Az abiotikus stresszhez történő akklimatizációt, elsősorban a szárazságstressz hatását Csiszár Jolán docens tanulmányozta molekuláris biológiai módszerekkel, míg Pécsváradi Attila docens a nitrogénasszimilációban szereplő glutamin szintetáz kinetikai vizsgálatával és proteomikai vizsgálatokkal foglalkozott. Szabó Margit docens szakterülete a növényi szövetkultúrák növekedésének hormonális szabályozása volt. A Magyarországon elsőként létrehozott növényi elektrofiziológiai („*patch clamp*”) laboratórium irányítását és a molekuláris transzportfolyamatok vizsgálatát Horváth Ferenc végezte. A tanszék oktatási spektruma átfogta a növényélettanhoz kapcsolódó témaköröket: a *Növényi anyagcserélettan* és a *Növényi növekedés- és fejlődésettant*, a *növényi hormonok hatásmechanizmusának* ismertetését (ERDEI 2004). Ezen alapkollégiumokon túlmenően olyan tárgyakat is oktattak, amelyek szorosan kapcsolódtak a tanszék speciális kutatási profiljához, és jelentős pályázati támogatást élveztek. Ezek: a *Növényi stresszfiziológia*, a *Fitoremediáció*, a *Növényi hormonok hatásának molekuláris mechanizmusa*, a *Növények nitrogén-anyagcseréje*, *Növényi molekuláris biológia* és a *Növényi biotechnológia*, a *Növényi membrántranszport molekuláris mechanizmusa* és a *Fotoszintézis*.

A *Növényélettani Tanszék* infrastrukturális megújulása a nagy műszerpályázatoknak és a határon átnyúló, a temesvári „Banat” Agrártudományi Egyetemmel közös pályázatok sorozatának köszönhetően lényegében már a 2007-es átalakulás előtt megtörtént. Az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközponttal (SZBK) és másokkal konzorciumi szerveződésben mintegy 10 éven keresztül folytatódtak a búza szárazságtűrésével kapcsolatos kutatások (a konzorcium vezetője Dudits Dénes akadémikus volt). Ugyancsak konzorciális munkát teljesítettünk a „Fitoremediáció” pályázatban 2004–2007 között (konzorciumvezető Erdei László). A megújult infrastruktúra és tematika a PhD-hallgatókat is vonzani kezdte, így a periódus végére 5–6 doktoranduszhallgató jelenléte állandósult a tucatszámú diplomázó biológushallgató mellett.

A tanszék nemzetközi aktivitása a milleniáris évfordulóra maximumát érte el, amikor a FESPP (*Federation of European Societies of Plant Physiology*) 12. Kongresszusát szervezte (2000. augusztus 20–25). Ebben az időben Erdei László volt a FESPP elnöke. A Kongresszust mintegy 750 résztvevővel Budapesten, az ELTE akkor megnyíló biológiai főépületében rendezték meg (Szegeden akkor még nem volt ilyen befogadási kapacitással rendelkező helyszín). Természetesen a hazai tudományos élet is magas szinten szerveződött. A FESPP-ben a magyar növényélettant 11 taggal már 1981-től képviselték

(köztük S. Köves Erzsébet, Zsoldos Ferenc és Erdei László, aki akkor még az SZBK kutatója volt). Ez után, 1982-től 3 évenként megrendeztük a Magyar Növényélettani Kongresszust. 1991-ben megalakult az önálló Magyar Növényélettani Társaság (2006-tól Magyar Növénybiológiai Társaság) amelynek 2006-ig Erdei László volt az elnöke, Zsoldos Ferenc pedig vezetőségi tagja. Az új elnök Györgyey János (SZBK), a titkár Tari Irma, a későbbi tanszékvezető lett (Erdei 2011).

A kétoldalú kormányközi kooperációs pályázatok révén a tanszék kiterjedt nemzetközi kapcsolatrendszerrel bírt: magyar–flamand, magyar–argentín, magyar–német, magyar–dél–koreai, magyar–izraeli közös munkák folytak és kutatócserék jöttek létre.

A két tanszék egyesül: Növénybiológiai Tanszék (2007–jelen)

A Szegedi Tudományegyetem Szenátusa 2007. június 4-i ülésén elfogadta a Biológus Tanszékcsoport szervezeti felépítésére tett javaslatot, melynek következtében a Növénytani és Növényélettani Tanszékeket *Növénybiológiai Tanszék* néven összevonták (Egyetemi Értesítő 51. szám 129/2007 sz. határozata). A tanszékvezetői teendők ellátására a rektor Erdei Lászlót bízta meg.

Méltán állíthatjuk, hogy a növénybiológia oktatása és kutatása területén egyetemünkön új, történelmi szakasz kezdődött. Az újjászervezést két dolog indokolta: egyrészt a két tanszék az Egyetem utcai épületből az újonnan épült újszegedi épületszárny azonos szintjére költözött, másrészt a világban végbenő trend, a molekuláris növénybiológia térnyerése következtében a növénytan és növényélettan diszciplínák név szerint is egyesültek növénybiológia néven (így lett a FESPP-ből is FESPB, a Magyar Növényélettani Társaságból Növénybiológiai Társaság). A tanszék profilja így szélesebbé vált: a növényélettani tárgyak mellett a *Növénysszervezetan*, beleértve a *Növényi sejttan* egyes területeit, valamint a *Növényrendszeran* teljes vertikuma is oktatásra került. Az előadások, gyakorlatok mellett az oktatás részét képezi a *szervezetani-rendszerani tárgyú terepgyakorlatok* lebonyolítása is. Az oktatás kiegészül a növényfajokra vonatkozó természetvédelmi vonatkozású témakörökkel, valamint olyan alapozó jellegű tárgyakkal, mint a *föld- és talajtani ismeretek*. A tanszék részt vesz a környezettan és környezetmérnök szak, a biomérnök képzés és a molekuláris bionika szak alapképzésében és/vagy a mesterképzés tárgyainak oktatásában is.

Mindehhez tovább fejlődött a modern műszeres háttér: kiegészült a „*patch clamp*” laboratórium az egy-sejten történő fotoszintézis mérés lehetőségével,

a komplett fotoszintézis laboratóriumi felszerelés lehetővé teszi a két fotoszintetikus rendszer külön-külön való fluoreszcenciás analízisét, a molekuláris laboratóriumban folyhatnak a valós-idejű PCR apparátussal a génexpressziós kutatások, tovább fejlődött a proteinanalitikai labor, a jelátvitel és környezeti stressz kutatásában mindenki számára rendelkezésre áll a fluoreszcenciás mikroszkóp, amellyel *in vivo* és *in situ* követhetőek az események. Az ICP-tömegspektrográf készülékkel a periódusos rendszer majdnem minden eleme nagy pontossággal, nyomkoncentrációkban is meghatározható.

Az évek során tovább formálódott a tanszék tematikai összetétele: körülhatárolható, bár szervezetiileg nem elkülönülő munkacsoportok alakultak ki egy-egy téma körül. A tanszék egésze a növényi stresszválaszok kialakulásával foglalkozik a jelátviteltől a génexpresszióig, a fotoszintézistől a fejlődésbiológiáig. Kísérleti alanyaink az utóbbi időben a paradicsom, a lúdfű (*Arabidopsis thaliana*), de témától függően a búza, borsó és nyárfa is.

2010-ben Görgényi Miklósné Tari Irma habilitált egyetemi docens váltotta fel Erdei Lászlót a tanszékvezetői teendők ellátásában. Intenzív horizontális pályázati rendszerben a tanszék a Szegedi Tudományegyetemen kívül az ország más egyetemeivel is kapcsolatba került („TÁMOP” pályázatok). A külföldi, határmenti kooperációk folytatódtak (Temesvár, Újvidék) és a kapcsolatok távolabbra is kiterjedtek: több török egyetemmel valósult meg kölcsönös látogatás, eszmecsere. A jelenlegi felállás szerint a korábbi témák folytatatódnak, a tanszék egészére jellemző a multidiszciplináris megközelítés; az „-omics” (transzkriptomika, genomika, metabolomika, ionika, proteomika) bevonult mindennapjainkba.

Jelenleg (2014) a következő területeken folynak kutatások (<http://www2.sci.u-szeged.hu/plantphys>):

Sóstresszakklimatizáció és programozott sejthalál szalicilsav előkezelt paradicsom növényekben

Vezető kutató: Tari Irma tanszékvezető, habilitált egyetemi docens. Közreműködnek: Poór Péter egy. tanársegéd, Szepesi Ágnes egy. tanársegéd, Kovács Judit, Takács Zoltán PhD-hallgatók.

A csoport a növények abiotikus stresszakklimatizációjával, elsősorban a szárazság-(ozmotikus) és sóstresszel foglalkozik. A kísérleteikben azt vizsgálják, hogy szalicilsavas (SA) előkezeléssel miképpen lehet javítani a paradicsom növények sóstresszrezisztenciáját („priming”). A SA gyors és tartós sztómazáródást idéz elő, ezért hatása lehet a fotoszintézis folyamataira.

Mivel a sóstressz egyidejűleg okoz ozmotikus és ionos stresszhatást, vizsgálják az előkezelt növények vízháztartási paramétereinek változását és ennek hatását a fotoszintetikus aktivitással szorosan kapcsolódó ozmotikus adaptációra.

Az ozmotikus stressz mindig együtt jár reaktív oxigénformák (ROS) képződésével, amelyek befolyásolják a differenciálódást, a sejtosztódást és a megnyúlást, ugyanakkor alacsony koncentrációban bekapcsolják az oxidatív stressz által szabályozott jelátvitelt és a védekezéshez szükséges génexpressziót. Nagyobb koncentrációban, illetve egyes differenciálódási folyamatokban programozott sejthalált (PCD) is indukálnak. A növényi hormonok közül az etilén, az abszizinsav és az SA szabályozzák a ROS képződést, ezért a PCD kialakulásában is szerepet játszanak. Eredményeik szerint az SA előkezelés sóstressz-akklimatizációhoz vezet, esetenként pedig PCD-t okoz. Ehhez szükséges a sejtek elhalásában szerepet játszó ciszteinproteázok, növényi metakaspázok és a PCD-t késleltető vagy visszafordító fehérjék, így a Bax-inhibitor génexpresszió változásának vizsgálata. A témában számos publikáció jelent meg az utóbbi időben (Poór és mtsi 2010, 2012).

Szupraindividuális növénybiológia és természetvédelem

Vezető kutató: Bagi István egyetemi docens. Közreműködnek: Székely Árpád tanszéki munkatárs, Bakacsy László PhD-hallgató.

A folyamatban lévő fontosabb kutatási témák a szupraindividuális és természetvédelmi jellegű témakörbe tartoznak, amelyek egy része korábban, a *Növényélettani Tanszéken* kezdődött, így a magyarországi inváziós fajok biológiai sajátosságainak vizsgálata és a virginiai holdruta kunfehértói állományának populációdinamikája. Az oktatási tevékenységhez kapcsolódóan Bagi István összeállította a „phylogenetic” és az „evolutionary” megközelítéseket ötvöző zárwatermő kézikönyvet (BAGI 2008). Az inváziós növényfajok kutatása kapcsán számos publikáció és szakdolgozat készült, fontos megemlíteni az angolul is megjelent „özönnövények” c. könyv fejezeteit (Botta-Dukát és Balogh 2008).

A *Botrychium virginianum* (virginiai holdruta) Magyarország egyik legritkább páfrányfaja, csupán egyetlen élőhelyen, a Kunfehértó melletti előregedő akác – kocsányos tölgy – szürke nyár lombkoronaszintű erdőben fordul elő. A *B. virginianum*-on kívül nincs ma Magyarországon olyan növényfaj, mely egyedei döntő többségének helye 5 m-es, ezen belül a teljes állományának legalább negyedét kitevő egyedek egymáshoz viszonyított helyzete centiméteres pontossággal ismert. Nincs még egy olyan faj sem, melynek évente megjelenő

– a *B. virginianum* esetében átlagosan 700 körüli – hajtása közel harmadának „egyedi sorsát” immáron 10 éves megszakítatlan adatsor dokumentálja. A fentiekből az a következtetés is levonható volna, hogy a faj ökológiája Magyarország védett fajai közül a legjobban ismertek közé tartozik.

Oxidatív stressz elleni védő mechanizmusok tanulmányozása különböző növényekben

Vezető kutató: Csiszár Jolán egyetemi docens. Közreműködnek: Gallé Ágnes egy. adjunktus, Bela Krisztina, Benyó Dániel, Brunner Szilvia, Horváth Edit PhD-hallgatók

Össz-antioxidáns kapacitást és az antioxidáns enzimek aktivitását mérik fotometriás módszerekkel és natív gélben történő futtatás után izoenzim-min-tázatot vizsgálnak szárazság, ozmotikus és sóstressz esetén. Összefüggést mutattak ki a stressztűrés és az antioxidáns enzimek magasabb aktivitása és/vagy indukciója között. A tanulmányozott növények között találhatók különböző szárazságtűrésű búzavonalak, aldóz reduktáz-túltermelő dohány és búza (együttműködésben az SZBK Növénybiológiai Intézetével és a Gabonakutató Kht.-val), paradicsom, egyéb kertészeti növényfajok és nehézfémeket jobban toleráló, fitoremediációs szempontból érdekes növények is (*Brassica*, *Salix* sp.). Kapcsolatot keresnek a búza guajakol peroxidáz aktivitása, a lignifikáció, a H_2O_2 -szint változása és a gyökér növekedése között. Részletesen vizsgálják a glutation S-transzferáz (GST), glutation peroxidáz enzimek stressztoleranciában betöltött szerepét (Csiszár és mtsai. 2001, 2014). Ozmotikus stressz alkalmazásával tanulmányozzák a vízháztartási, növekedési paraméterek, a GST aktivitás és a különböző funkciójú izoenzimeket kódoló gének expressziója közötti összefüggést. Különböző szárazságtűrésű búzafajták összehasonlításával megállapították, hogy a zászlóslevelek magasabb GST-aktivitása és bizonyos GST-kódoló szekvenciák expressziója korrelációban van a szemfeltöltődéssel/szárazságtűréssel.

A nitrogén-monoxid (NO) szerepe a növényi stresszfolyamatokban és növekedésben

Vezető kutató: Erdei László egyetemi tanár. Közreműködnek: Kolbert Zsuzsanna egy. adjunktus, Feigl Gábor, Lehotai Nóra, Pető Andrea PhD-hallgatók.

A NO stresszfolyamatokban betöltött szerepének tanulmányozása az elmúlt évtizedben került a növénybiológiai kutatások középpontjába. A jelátviteli folyamatokra vonatkozó ismereteink meglehetősen hiányosak, különösen igaz ez a NO-függő fehérjemódosulásokra és génexpressziós változásokra, valamint azok szabályozására (Erdei és Kolbert 2008; Kolbert és Erdei 2008).

A munkacsoport tagjai különböző NO-függő reakciókat, jelátviteli útvonalakat és hormonokkal való kölcsönhatásokat tanulmányoznak. Korábbi kísérleteikben az ozmotikus (szárazság) stressz és az auxin hormon által kiváltott NO-képződés hatását vizsgálták a gyökér fejlődési folyamataira. Eredményeik azt mutatták, hogy a NO különböző stresszválaszok (szárazság, nehézfém) aktív jelkomponense. Érdekes az, hogy a NO képződésének kinetikája és helye különböző az egyes stresszválaszok során, ami eltérő NO-képződési folyamatokra és jelátviteli szerepre utal. A NO védő szerepei mellett jelentős funkcióval bír a növényi növekedés és fejlődés során is. Ozmotikus stressz körülmények között a NO-produkció időfüggése eltér attól, ami auxin kezelés során tapasztalható: az oldalgyökök számának növekedését ez esetben megelőzi egy tranziens NO-keletkezés. A vad típusú és az *Atnoa1* mutáns *Arabidopsis thaliana* növények gyökerében fokozott NO-produkció jelent meg auxinkezelés hatására. Ezzel ellentétben az auxinkezelés nem vezetett NO-képződéshez a nitrát reduktáz (NR) deficiens lúdfű gyökerében, ami egy auxin indukálta NR-kapcsolt NO-szintézis meglétére utal. Továbbá, reaktív nitrogén- (NO, ONOO⁻) és oxigénformák (H₂O₂, O₂⁻) képződését is tanulmányozzák különböző stressz körülmények között (nehézfémek, szárazság) mikroszkópiás technikák segítségével. Hasonlóképpen *in vivo* és *in situ* vizsgálatokat végeznek a lipid peroxidáció, membránstabilitás és életképesség vonatkozásában is. Az utóbbi időben a nehézfém-tolerancia és a NO -közvetítette növekedési mintázatok kapcsolatát, valamint a szelén mint esszenciális mikroelem tápláléknövényben való feldúsításának a lehetőségeit tanulmányozzák eredményesen: e témakörben számos publikáció, PhD-disszertáció és diplomadolgozat született (Pető és mtsai. 2011, 2013; Lehotai és mtsai. 2012).

Membrántranszport és fotoszintézis

Vezető kutatók: Horváth Ferenc (2013-ig) majd Wodala Barnabás egy. adjunktus. Közreműködik: Ördög Attila egy. tanársegéd.

A kutatócsoport célja a NO szerepének feltárása a fotoszintézis és a membrántranszport folyamataiban, különös tekintettel a zárósejtek működésére. Azonosították a NO *in vivo* támadáspontjait a fotoszintetikus elektrontransz-

port láncban a klorofill fluoreszcencia változások mérésével intakt levelekben. NO-donorokkal kezelt intakt borsólevelekben kimutatták, hogy a NO a primér töltésszeparációt a QA és QB kötőhely közötti vashoz kapcsolódva *in vivo* lassítja. További kísérletek arra mutattak, hogy a NO gátolja a QA- és a vízbontó komplex S2 állapota közötti töltésrekombinációt, valamint reakcióba lép a PSII YD tirozinjával (Wodala és mtsai. 2008).

A NO jelátviteli szerepet játszik a sztómazáródás során is a Shaker-típusú K^+ -csatornák szabályozásában. Az ioncsatornák kapuzását szabályozó folyamatok függenek a külső környezeti paraméterektől és a növény belső fiziológiai állapotától. A szárazságstressz esetén termelődő abszcizinsav hormon hatására a sztómák záródnak, a folyamatot háromféle szignál-átviteli kaszkád működése határozza meg. A NO a Ca^{2+} -függő sztómazáródási mechanizmuson keresztül fejt ki hatását: emeli a citoszolikus szabad Ca^{2+} -szintjét, ezzel inaktíválja a Ca^{2+} -függő, befelé egyenirányító K^+ -áramot. A NO állati Shaker-csatornákra kifejtett gátló hatása ismert. A közvetlen hatás lényege a csatornafehérje cisztein oldalláncának S-nitrozilációja, mely a csatorna működésének megváltozásához vezet. Kutatásaikban kimutatták, hogy a zárósejtek esetében is hasonló szabályozási rendszer működik.

A sztómaműködés a növényi immunválasz kialakulásában is fontos szerepet játszik, tekintve, hogy a mikroorganizmusok bejutásának egyik kapuja. Kérdés, hogy az általános rezisztenciát kiváltó mikroba-asszociált molekulamintázatok (MAMP) és az endogén elicitorok (DAMP) hogyan okoznak sztómazáródást, és hogy ennek jelátvitelében a zárósejt önálló fotoszintézise és membrántranszportja milyen szereppel bírhat. Korábbi saját eredményekre támaszkodva feltételezték, hogy az alkalmazandó MAMP és DAMP vegyületek a zárósejtek nitrogén-monoxid szintézisét indukálva, a fotoszintetikus lineáris elektrontranszportot gátolják. Mivel a sztómákat virulenciafaktorok, a patogének behatolását elősegítve újra nyitni képesek, a zárósejtek általános és specifikus rezisztencia jelátvitelének összefüggéseit ugyancsak vizsgálják (Ördög 2014).

A növényi N-asszimiláció vizsgálata

Vezető kutató: Pécsváradi Attila egy. docens. Közreműködik: Németh Edit PhD-hallgató.

Kutatásaik két abiotikus stresszel, a szárazságstressz és a savas talajokon fellépő alumínium toxicitás élettani hátterének vizsgálatával kapcsolatosak. A gabonafélék fakultatív metabolikus változásokkal reagálnak a kedvezőtlen körülményekre, ennek hatása a C/N anyagcserében is megjelenik. A glutamin

szintetáz (GS, EC 6.3.1.2) (a N-metabolizmus központi enzime) izoenzimeinek arány- és aktivitásváltozása stresszindikátor, meghatározott élettani folyamatokat tükröz. Az enzim csaknem valamennyi vizsgált élőlényben előfordul, az ammónia és glutaminsav glutaminná alakítását katalizálja. Az oktamer eukariota GS alegységenként két kétértékű fémiont igényel, ami a fémstresszek potenciális célpontjává teszi az enzimet. A növényi GS két magnéziumiont köt az alegységek specifikus fémkötő helyein. A GS aktivitását befolyásolhatják a nehézfémek, de pl. az alumínium szerves komplexei is hatásosak. A C3-as növények levelében a legnagyobb mennyiségben levő fehérjét, a Rubiscót párhuzamosan mérve kimutatták ennek a „N-raktárnak” a lebontását, a N-remobilizálódást: szárazságstressz alatt a fiatalabb levelekben és a kevésbé toleráns fajtákban: az asszimiláló „*forrás*” jelleg átalakul degradatív *forrássá*.

A glutamin szintetáz szerkezetében két eltérő affinitású fémkötő helyet találtak, melyek az enzim katalitikus és strukturális tulajdonságait határozzák meg. Kimutatható, hogy alumíniummal kezelt és ezt követően izolált GS enzim specifikus fémkötő helyeinek egyikét az Al elfoglalja és serkentheti a GS aktivitását. A glutamin szintetáz enzim viselkedését nemcsak stresszhatások indikátoraként tanulmányozzák, hanem az enzim fehérje szintű aktivitás regulációja is vizsgálataik tárgya (Pécsvárad és mtsai. 2009).

A jövő...

Ez az írás lényegében a jelenig tartó visszatekintés. A növénybiológia tudománya lendületesen fejlődik: a mai felgyorsult informatikai, technikai haladást is figyelembe véve igen nehéz hosszabb távon előre látni a biológiai tudomány útját. A posztgenomikus éra felmérhetetlen mennyiségű információt nyújt a rendszerbiológia számára. A diszciplínát ismét komplexitásában kell tekinteni a már említett sokoldalú „*omics*” megközelítéssel. Ez azt is jelenti, hogy a kutatás és oktatás anyagi hátterét egyre nehezebb előteremteni a különálló egységeknek, ami a kooperáció irányába kényszeríti az intézményeket. Ez már ma is így van a regionális és hazai horizontális pályázatokat látva. Emellett nem zárható ki az intézmények közötti versengés sem. A biológiatudomány mára elért szintje etikai és jogi kérdéseket is felvet a genetikailag módosított élőlények kapcsán: vajon meddig mehetünk el e tekintetben?

Bár a korszerű oktatáshoz és kutatáshoz az infrastruktúra jelenleg rendelkezésre áll, a felgyorsult technikai és tudományos fejlődés rövid években belül újabb és újabb beruházásokat fog követelni. Előttünk van egy nemzedékváltás is: fiatal oktatóink és kutatóink a jövő zálogai.

Általános forrásművek:

- MINKER EMIL: *Szeged egyetemének elődei*. Szeged, 2003.
- RÁCZ BÉLA (szerk.): *A Szegedi Tudományegyetem múltja és jelene (1921–1998)*. Szeged, 1999.
- RÁCZNÉ MOJZES KATALIN (szerk.): *90 éves a szegedi természettudományi képzés*. SZTE TTK, Szeged, 2011.
- ÚJSZÁSZI ILONA: *A szegedi felsőoktatás integrációjának története (1581–2010)*. Szeged, 2010. <http://www2.sci.u-szeged.hu/plantphys>

Irodalom:

- BAGI ISTVÁN: *Zárwatermő növények adattára*. Szegedi Tudományegyetem, Növénybiológiai Tanszék, Szeged, 277 pp., 2008. ISBN 978-963-482-888-4
- BOTTA-DUKÁT Z., BALOGH L. (szerk.): *The most important invasive plants in Hungary*. HAS Institute of Ecology and Botany, Vácrátót, Hungary. 2008. ISBN 978-963-8391-42-1
- CSISZÁR J., SZABÓ M., TARI I., ERDEI L.: Control of the glutathione S-transferase and *mas1c* promoter-driven GUS activity in auxin heterotrophic and autotrophic tobacco calli by exogenous 2,4-D-induced ethylene. *Physiol. Plant.* 113: 100–107. 2001. IF: 1,76
- CSISZÁR J., HORVÁTH E., VÁRY ZS., GALLÉ Á., BELA K., BRUNNER SZ., TARI I.: Glutathione transferase supergene family in tomato: Salt stress-regulated expression of representative genes from distinct GST classes in plants primed with salicylic acid. *Plant Physiol. Biochem.* 78: 15–26. 2014.
- ERDEI L. (szerk.): *Növényélettan. Növekedés- és fejlődésélettan*. 366 pp., JATEPress, Szeged, 2004.
- ERDEI L., ZSOLDOS F.: Potassium absorption by rice at different levels of organization. I. Effects of temperature and calcium on K⁺ fluxes and content. *Physiol. Plant.* 41: 99–104. 1977.
- ERDEI L., TÓTH I., ZSOLDOS F.: Potassium absorption by rice at different levels of organization. II. ATPase activity in roots, calluses and redifferentiated roots. *Physiol. Plant.* 41: 105–108. 1977.
- ERDEI L., KOLBERT ZS.: Nitric oxide as a potent signalling molecule in plants. *Acta Biol. Szeged.* 52: 1–5. 2008.
- ERDEI L.: The past three decades of plant physiology in Hungary. *Acta Biol. Szeged.* 55(1): 47–52. 2011.

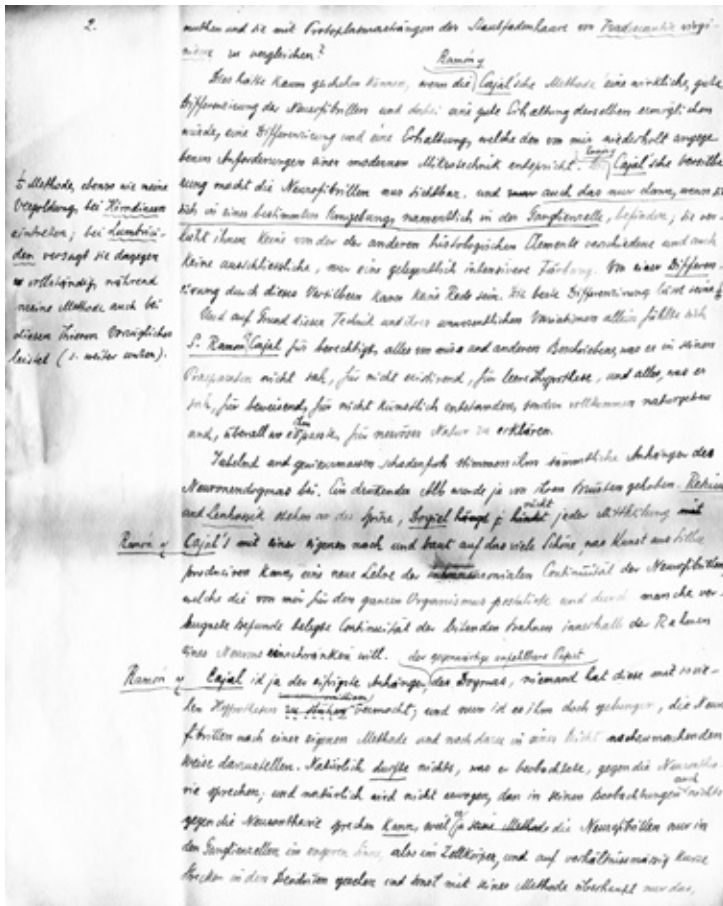
- KOLBERT ZS., ERDEI L.: Involvement of nitrate reductase in auxin-induced NO synthesis. *Plant Signaling and Behavior* 3(11): 972–973. 2008.
- LASKAY G., KÁLMÁN K., VAN KERKHOVE E., STEELS P., AMELOOT M.: Store-operated Ca^{2+} -channels are sensitive to changes in extracellular pH. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 337: 571–9. 2005. IF: 2,855
- LEHOTAI N., KOLBERT ZS., PETŐ A., FEIGL G., ÖRDÖG A., KUMAR, D., TARI I., ERDEI, L.: Selenite-induced hormonal and signaling mechanisms during root growth of *Arabidopsis thaliana* L. *J. Exp. Bot.* 63: 5677–5687. DOI: 10.1093/jxb/ers222. 2012. IF: 5,325
- MIHALIK E., RADVÁNSZKY A., DORGAI L., BUBÁN T.: Pantoea agglomerans előkezelés hatása GFP jelzett Erwinia amylovora baktériumok migrációjára Jonagold Decosta almafajta excizált virágainak szöveteiben. *Növényvédelem* 12: 11–18. 2007.
- ÖRDÖG A.: *A gomba eredetű elicitor kitozán hatása a zárósejtek működésére: a sztómamozgás és a zárósejt fotoszintézisének kapcsolata.* 85 p. PhD-értekezés, Szegedi Tudományegyetem, Biológia Doktori Iskola, Szeged, 2014.
- PETŐ A., LEHOTAI N., LOZANO-JUSTE J., LEÓN J., TARI I., ERDEI L., KOLBERT ZS.: Involvement of nitric oxide and auxin in signal transduction of copper-induced morphological responses in *Arabidopsis* seedlings. *Annals Bot.* 108: 449–457. 2011. IF: 3,449
- PETŐ A., LEHOTAI N., FEIGL G., TUGYI N., ÖRDÖG A., GÉMES K., TARI I., ERDEI L., KOLBERT ZS.: Nitric oxide contributes to copper tolerance by influencing ROS metabolism in *Arabidopsis*. *Plant Cell Rep.* 32: 1913–1923. DOI: 10.1007/s00299-013-1503-5. 2013. IF: 2,51
- PÉCSVÁRADI, A., NAGY, Z., VARGA, A., VASHEGYI, Á., LABÁDI, I., GALBÁCS, G. AND ZSOLDOS, F.: Chloroplastic glutamine synthetase is activated by direct binding of aluminium. *Physiol. Plant.* 135: 43–50. 2009.
- POÓR P., SZOPKÓ D., TARI I.: Ionic homeostasis disturbance is involved in tomato cell death induced by NaCl and salicylic acid. *In Vitro Cellular and Developmental Biology – Plant* 48: 377–382. 2012.
- POÓR P., GÉMES K., SZEPESI Á., HORVÁTH F., SIMON L.M., TARI I.: Salicylic acid treatment via the rooting medium interferes with the stomatal response, CO_2 fixation rate and carbohydrate metabolism in tomato and decreases the harmful effects of subsequent salt stress. *Plant Biology* 13: 105–114. 2010. IF: 2,395
- WODALA B., DEÁK ZS., VASS I., ERDEI L., ALTORJAY I., HORVÁTH F.: *In vivo* target sites of NO in photosynthetic electron transport a studied by chlorophyll fluorescence in pea leaves. *Plant Physiol.* 146: 1920–1927. DOI: 10.1104/pp.107.110205. 2008. IF: 6,125

Neuroanatómusok és neurohisztológusok a szegedi egyetemen

A Szegedi Tudományegyetem gyökereit Kolozsvárról kell keresnünk. Az első világháborút követően a kolozsvári Ferencz József Tudományegyetemet Szeged fogadta be. Az első tanév 1921. október 10-én nyílt meg. Az állam és Szeged város áldozatkészségének köszönhetően a Szegedi Tudományegyetem gyors fejlődésnek indult: első tíz éve alatt hallgatóinak száma megkétszereződött. A tudományos kutatás volumene részben a Kolozsvárról érkező professzorok kiválósága, részben az új (már Szegeden kinevezett) professzorok ambíciója révén gyorsan növekedett, és az első tíz év elég volt ahhoz, hogy a Szegedi Tudományegyetem a nemzetközi tudományos porondon is hírnevet szerezzen. Tanulmányunkban röviden összefoglaljuk az neuroanatómiával és neurohisztológiával foglalkozó szegedi tudósok életútját és munkásságát.

Apáthy István (1863. Budapest – 1922. Szeged)

Értelmiségi család gyermeke, 1885-ben orvosi oklevelet szerzett a budapesti egyetem orvoskarán. A zoológia iránti érdeklődését követve az állattan és összehasonlító anatómia professzorának, Margó Tivadarnak tanársegédje lesz. Margó Tivadar abban az időben a rovarok idegrendszerével foglalkozott és valószínűleg ezért, Apáthy is a gerinctelenek idegrendszerével kezdett foglalkozni. Egy évi munka után, 1886-ban a nápolyi zoológiai állomásra került, ahol három éven át dolgozott. A három esztendő alatt 17 tudományos dolgozatot írt, és számos európai egyetemet meglátogatott, tapasztalatait gyarapítva. Munkája alapján 1888-ban a budapesti egyetemen magántanári képesítést nyert. Két évvel később, 1890-ben Apáthyt nevezik ki a kolozsvári egyetem Zoológiai Tanszékének élére. Apáthy ekkor 27 esztendő. Nápolyi munkái miatt ekkor már ismert tudós, és kolozsvári intézetét számos európai kolléga keresi fel. A látogatókat nemcsak Apáthy személyes tulajdonságai, hanem az általa kifejlesztett szövettani festések és mikrotechnikai eljárások is vonzzák. Mikrotechnikai kézikönyve (Die Mikrotechnik der tierischen Morphologie) 1896-ban és 1900-ban, két kötetben jelent meg. A könyv élénk visszhangot váltott ki Európa-szerte, és Apáthyt a mikrotechnika egyik világ-hírű mesterévé avatta. Apáthy 1898-ban a Magyar Tudományos Akadémia



1. ábra. Apáthy István kézírása.

A szegedi Anatómiai Intézet által őrzött Apáthy-kézirat második oldala, mely sosem került nyomdába (Kozma, 1973). A 267 oldalnyi kézirat Ramón y Cajal munkásságának módszertani szemszögből írott kritikája.

levelező tagja lett. Hamarosan szűknek bizonyult a kolozsvári intézet. Ezért 1909-ben állami segítséggel új állattani intézet létesült Kolozsvárott: ez az intézet európai mércével is kiváló felszereltséggel és nagy laboratóriumokkal rendelkezett. Apáthy nemcsak zoológiát, hanem anatómiát, szövettant és ökológiát is oktatott hallgatóinak, és számos ismeretterjesztő cikket is írt. Apáthy aranyimpregnációs módszerei segítségével először mutatta ki a neurofibrillák létezését a gerinctelenek idegrendszerében. Mikrotechnikai eljárásai felette álltak az akkor használatos módszereknek. Apáthy a neurofibrillákat az idegrendszer legfontosabb elemeinek tartotta, és úgy vélte, hogy a neurofibrillák

megszakítás nélkül mennek át az egyik neuronból a másikba; ily módon közvetítve az idegi ingerületet. Ezzel a nézetével a „continuitás” elvét vallotta, ami ellentétes volt Ramón y Cajal (és mások) nézetével, akik azt állították, hogy az idegsejtek különálló egységek, melyek speciális kapcsolataikkal, a szinapszissal kommunikálnak (ez volt a „contiguitás” tana). Számos cikkében vitába szállt Cajallal; de végül a „contiguitás” diadalmaskodott. Apáthy politikával is foglalkozott, és az I. világháború végén Erdély kormánybiztosa lett. Emiatt a román hatóságok 1919-ben letartóztatták és börtönbe vetették. A börtönből 1920-ban szabadult, és az egyetemmel együtt Szegedre jött. Itt újfent megpróbálta megszervezni az állattani intézetet. Szívbetegsége azonban ennek befejezésében megakadályozta. Szegeden halt meg 1922. szeptember 22-én. A Belvárosi temetőben nyugszik. A szegedi Anatómai Intézetben 1971-ben a padlás átrendezésekor egy ismeretlen Apáthy-kézirat került elő (Kozma, 1973). A kézirat német nyelvű, 267 oldalnyi kézzel írt szövegből áll, amelyre Apáthy 1907-ben hivatkozott, azonban a mű nyomtatásban sosem jelent meg. A kézirat lényegében Ramón y Cajal munkásságának mikrotechnikai szemszögből megírt részletes kritikája (Kozma, 1973). Feltehető, hogy Cajal Nobel-díja (1906) nagyban hozzájárult ahhoz, hogy Apáthy nem szorgalmazta a könyv kiadatását (Kozma, 1973).

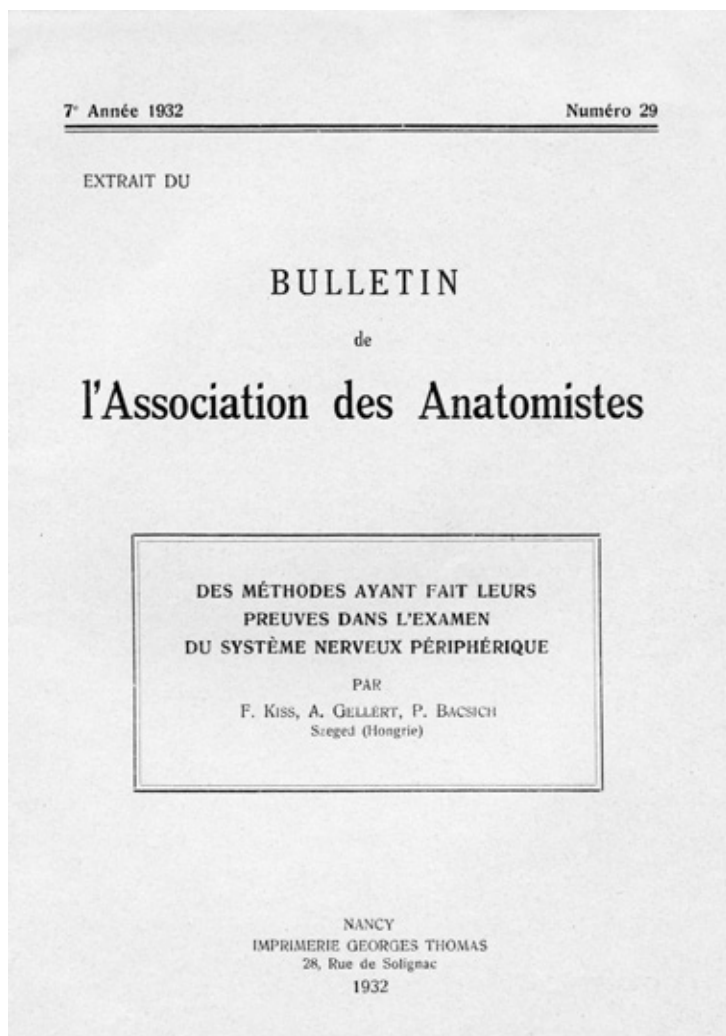
Ábrahám Ambrus Andor (1893. Tusnád – 1989. Budapest)

Ábrahám Ambrus zoológus és neurohisztológus, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja, Kossuth-díjas szegedi professzor. Ábrahám Ambrus kisbirtokos szülők gyermeke volt. Az elemi iskolát Tusnádon, a gimnáziumot Csíksomlyón és Csíkszeredán járta. Egyetemi tanulmányait Budapesten végezte, természetrajz–földrajz szakon 1919-ben szerezte tanári oklevelét. A szerzetes-tudós a premontrei rend tagja volt, 1917-ben szentelték pappá. A pápa 1967-ben oldozta fel szerzetesi kötelmei alól. Pályája Budapesten indult. Már hallgató korában, 1917-ben meghívták az Általános Állattani, Összehasonlító Bonc- és Szövettani Intézetbe tanársegédnek. 1922-ben egyetemi doktori címet kapott, majd 1926-ban magántanárrá nevezték ki „A gerinces állatok szövettana” tudományterületen. Ettől kezdve összehasonlító szövettanból rendszeresen tartott előadásokat. Szegedre 1934-ben került: a Tanárképző Főiskola Állattani Tanszékének professzora lett. A Főiskolán szinte a semmiből fejlesztette ki az Állattani Intézetet: ez az intézet Ábrahám professzor távozása után még 30 éven át magas szintű oktató- és kutatómunkát végzett; állattani gyűjteménye még ma is jelentős. Amikor távozott a főiskoláról, Szeged akkori

polgármestere, Pálffy György levélben gratulált neki a színvonalas intézethez, és sajnálkozását fejezte ki távozása miatt. A Szegedi Tudományegyetem Általános Állattani és Biológiai Tanszékére 1940-ben nevezték ki tanszékvezető egyetemi tanári rangban: tanszékvezetői feladatát nyugdíjazásáig, 1967-ig látta el. Nyugdíjazása után tudományos kutatóként dolgozott tovább intézetében. Nemcsak a Magyar Tudományos Akadémia, hanem számos külföldi tudományos társaság (többek között a Royal Society) is tagjává választotta, és számos állami kitüntetést és díszdoktorságot is kapott. Több mint 300 tudományos közleményt írt. Tudományos művei közül igen jelentős a „Microscopic innervation of heart and blood vessels in vertebrates including Man” című könyv, mely nemzetközileg is elismert mű. Tankönyvei közül kiemelkedő (még ma is jól használható) az „Összehasonlító állatszervezetan” című két-kötetes könyve. Ebben a könyvben saját kutatásai eredményeit is leírja: ezek az eredmények a szív- és a vérerek beidegzésével és a rovarok idegrendszerével kapcsolatosak. Munkássága során számos neurofibrilla impregnációs eljárást fejlesztett ki, ezek ma is az ő nevét viselik. Mikroszkópos készítményeit sajátkezűleg rajzolta, illetve festette meg. Ezek a rajzok illusztrálják tankönyveit. A perifériás idegrendszerre vonatkozó illusztrációit nagy összefoglaló könyve tartalmazza: „Iconography of sensory nerve endings”, melyet az Akadémiai Kiadó jelentetett meg 1981-ben.

Kiss Ferenc (1889. Nagyszalonta – 1966. Budapest)

Földműves szülők gyermeke, aki Nagyszalontán és Székelyudvarhelyen járt iskolába és gimnáziumba. Orvosi tanulmányait Kolozsvárott végezte, 1909-ben kapta meg diplomáját. Ezután került a kolozsvári egyetem Leíró- és Tájbonctani Intézetébe, ahol 1917-ig dolgozott. Ezután a budapesti Anatómiai Intézetben folytatta munkásságát 1929-ig. A budapesti egyetemen habilitált „Tájanatómia” tárgyukörből 1924-ben. A szegedi egyetemen 1929-ben Davida Jenő halála miatt megüresedett a Leíró- és Tájbonctani, valamint Szövet- és Fejlődéstani Intézet vezetői széke. Kiss Ferenc 1929-ben költözött Szegedre és 1934-ig az Intézet igazgatója volt. Ezalatt fontos neuroanatómiai kutatásokat végzett, és kiépítette az Intézet későbbi kutatógárdáját (Gellért Albert, Botár Gyula, Bacsich Pál). Kiss Ferenc 1934-ben újra Budapestre került, ahol az Anatómiai Intézet tanszékvezető professzora lett. Nyugdíjaztatása után haláláig a budapesti Anatómiai Intézet professzoraként dolgozott, tanszéki utóda, Szentágothai János akadémikus megbecsülésétől övezve. Maradandó művei a „Rendszeres bonctan” és a „Tájanatómia” című tankönyvek, melyek-



2. ábra. Kiss Ferenc, Gellért Albert és Bacsich Pál közös művének különlenyomata 1932-ből.

ből generációk tanultak több évtizeden át. Szentágothaival együtt írták és szerkesztették „Az ember anatómiájának atlasza” című háromkötetes művet, melyet tíznél több nyelvre fordítottak, és 34 kiadásban jelentetett meg a Medicina kiadó. Kiss Ferenc fő kutatási területe a perifériás idegrendszer anatómiája és szövettana: „The sympathetic elements of the cranial and spinal ganglia” (Journal of Anatomy, 1932); „The celiac plexus and its branches” (Archives of Surgery, 1929); „Contribution to the nerve supply of the diaphragm”

(Anatomical Record, 1929). Nemcsak kiváló kutató és tanítványokkal körülvett professzor volt, hanem nemes keresztény lélek is: szegedi professzorsága idején többször is erélyesen lépett fel a zsidótörvények miatt a hallgatóság körében éledező antiszemitizmus ellen.

Botár Gyula (1907. Marosújvár – 1974. Budapest)

Botár Gyula a Szegedi Tudományegyetemen szerzett orvosi diplomát 1930-ban. Már egyetemi hallgatóként dolgozott az Anatómiai Intézetben. Az Anatómiai Intézet könyvtárában még megtalálható 1928-ban készült pályamunkája, mely a vegetatív idegrendszer nyaki-, mellkasi- és hasi szakaszának preparálásáról íródott. Érdeklődésének középpontjában mindvégig a vegetatív idegrendszer anatómiája és szövettana állott. Magántanári képesítését 1935-ben szerezte „Az idegrendszer összehasonlító anatómiája és szövettana” tárgykörben. Szegedről 1946-ban távozott, 1947-től Budapesten folytatta tudományos működését. Szegeden Kiss Ferenc és Gellért Albert mellett dolgozott, és számos kiváló munkát közölt a perifériás idegrendszer szövettana tárgyköréből: összefoglaló munkája „Die Fasern des Nervus Accessorius beim Menschen und bei Säugetieren” a Szegedi Ferencz József Tudományegyetem Actájában jelent meg 1937-ben. Részt vett a Kiss Ferenc szerkesztette „Rendszeres bonctan” tankönyv írásában is. Fő művének tekinthető a „The autonomic nervous system. An introduction to its physiological and pathological histology” című munka, melyet az Akadémiai Kiadó jelentetett meg 1966-ban. A könyv egyedülálló a magyar neurohisztológia történetében: 442 oldalnyi terjedelemben írja le és elemzi a vegetatív idegrendszer szövettani sajátosságait. A mű évtizedeken át fontos referencia volt a terület kutatói számára.

Gellért Albert (1894. Póka – 1967. Szeged)

Gellért Albert 1894. év február hó 5-én született Póka községben, Maros-Torda megyében. Édesapja, néhai Gellért Albert református vallású birtokos volt. Édesanyja, leánykori neve Németh Karolin. Középiskolai tanulmányait a marosvásárhelyi református kollégiumban végezte és 1912-ben érettségizett. Még ebben az évben beiratkozott a kolozsvári Ferencz József Tudományegyetem orvosi karára mint rendes hallgató. Négy félév hallgatása után, 1914. augusztusában, a világháború kezdetén bevonult katonának a marosvásárhelyi császári és királyi 62. gyalogezredhez. A világháború egész tartama alatt

katonai szolgálatot teljesített ezredének pótzászlóaljánál, különböző katonai kórházaknál, valamint az olasz és francia harctéren előretolt- és zászlóalj-segélyhelyeken mint önkéntes orvostanhallgató, majd egészségügyi zászlós, végül hadnagy. Összesen 16 hónapot töltött frontszolgálatban. Frontszolgálatáért több katonai kitüntetést kapott. Az összeomlás után, 1918. december 3-án érkezett haza csapattestével és Désaknán leszerelt.

Félbemaradt tanulmányait részben édesapja halálos betegsége, majd az egyetem román imperium alá kerülése miatt csak édesapja halála után 1920



Apáthy István



Ábrahám Ambrus Andor

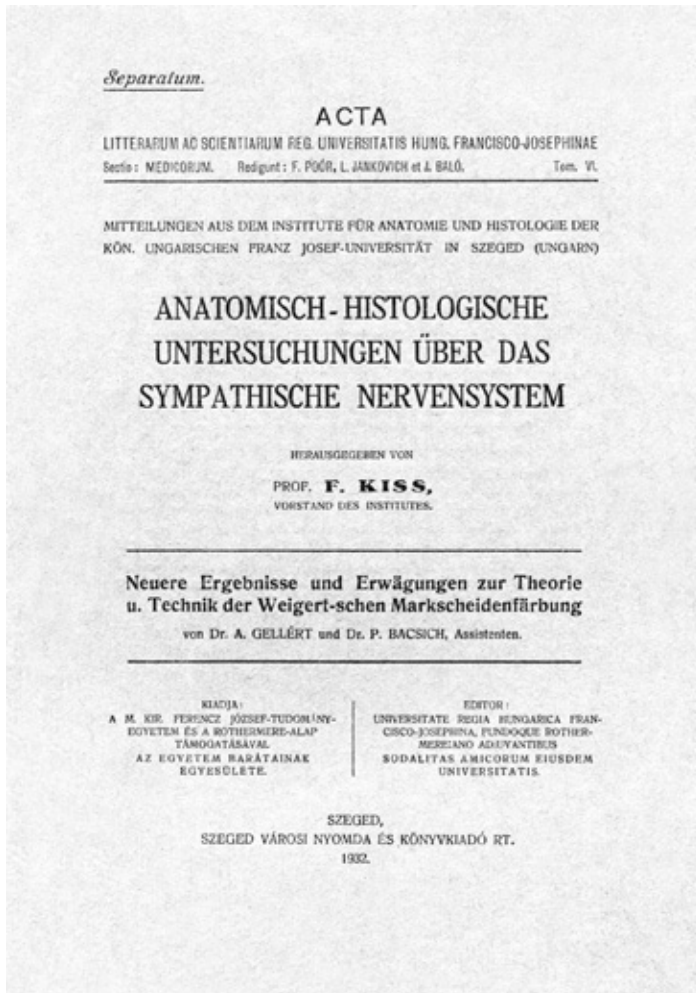


Kiss Ferenc



Gellért Albert

3. ábra. Neuroanatómus-neurohisztológus professzoraink portréi



4. ábra. Gellért Albert és Bacsich Pál közös művének különlenyomata 1932-ből.

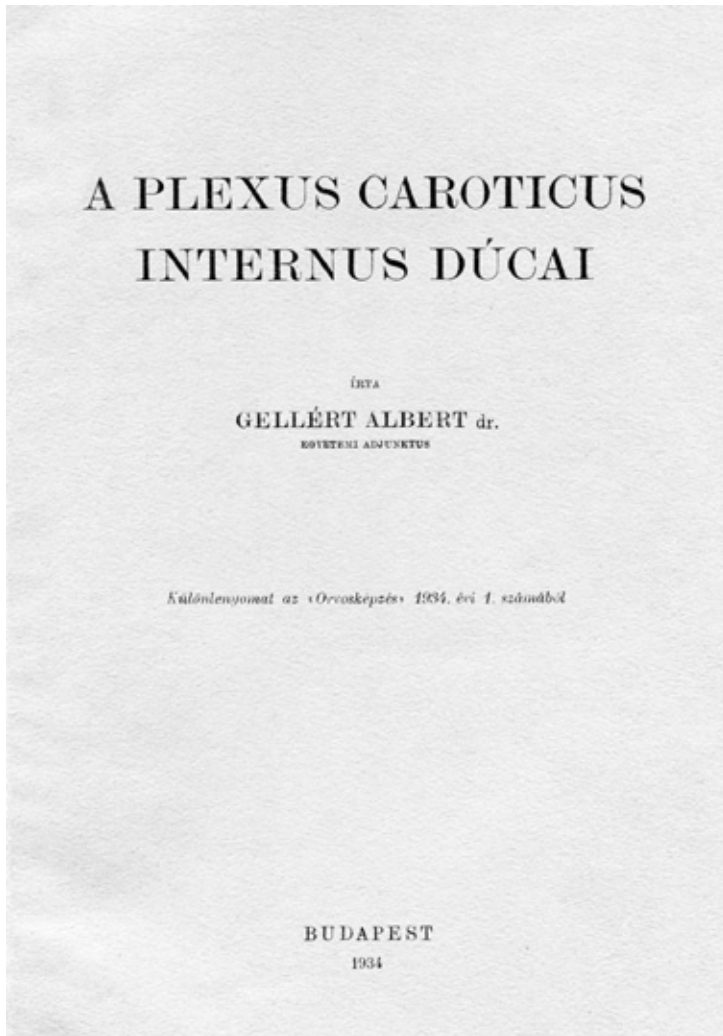
októberében folytathatta, amikor repatriált és beiratkozott az akkor már ideiglenesen Budapesten működő Ferencz József Tudományegyetemre. Mindhárom orvosi szigorlatát általános jó jelzéssel tette le, és 1925-ben avatták orvosdoktorrá. Állami szolgálatba 1921-ben lépett: a Ferencz József Tudományegyetem Anatómiai Intézetének megbízott tanársegédje lett. Doktorrá avatása után folytatólagosan az Anatómiai Intézet munkatársa volt, és 1933-ban a „Tájébonctan” című tárgykörből magántanári képesítést kapott.

Miután az oktatás mostoha körülmények között zajlott, Gellért Albert 1922-től állandóan foglalkozott preparátumok készítésével: ekkor indult

a múzeumi gyűjtemény kiépítése. A preparálás, az anatómiai gyakorlatok és előadások igen sok idejét elvették. Kutatómunkája Kiss Ferenc intézetvezetése idején indult (1929), melynek eredményeként hamarosan magyar, német, angol és francia nyelven jelentek meg közleményei: 1930-ban a Magyar Orvosi Archivum közölte „Az emberi csontok térfogatarányai és porosítás-visszonyai tíz egyén csontvázán” című első jelentősebb tudományos munkáját. Neuroanatómiai kutatásait Kiss Ferenc professzor inspirálta: első ilyen tárgyú munkái a vegetatív idegrendszer anatómiájával és szövettanával foglalkoztak. Ilyen tudományos cikk volt a Journal of Anatomy által közölt „Ganglia of the internal carotid plexus” című 1934-ben megjelent tanulmány, melyet még 20 olyan közlemény követett, melyek a környéki idegrendszer szövettanával foglalkoztak. Gellért Albert 1934-ben a szegedi Anatómiai Intézet megbízott igazgatója lett. Két év múlva, 1936-ban tanszékvezető professzorrá nevezték ki. Tudományos érdeklődése később a nyirokerek szöveti szerkezetének kutatása felé irányult. Az intézetet 33 éven át vezette és kialakította a szegedi anatómiai oktatás és a neuroanatómiai kutatóműhely mai arculatát. Nevéhez fűződik az emberi test paraffinos beágyazásával készült múzeumi preparátumok sora is (Gellért, 1970; Mihály és mtsai., 2014). Életművét tanítványai, Sávy Gyula és Csillik Bertalan vitték tovább.

Sávy Gyula (1924. Szeged – 1993. Szeged)

Sávy Gyula 1924. február 3-án Szegeden született. Édesapja Sávy János elemi iskolai igazgató-tanító, édesanyja Kittka Hermin. Középiskolai tanulmányait a szegedi Klauzál Gábor (a mai Radnóti Miklós) reálgymnáziumban végezte, ahol 1942-ben érettségizett. Egyetemi tanulmányait a Szegedi Tudományegyetem Orvostudományi Karán 1942 szeptemberében kezdte, ahol 1946 decemberében abszolutóriumot szerzett, és 1947. december 20-án orvosdoktorrá avatták. A Szegedi Tudományegyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstan Intézetében 1943-tól externista, 1945 februárjától szeptemberig díjtalan gyakornok, 1945 szeptemberétől díjazott gyakornok, 1946 novemberétől demonstrátor. 1948-ban tanársegéd, 1955-ben adjunktus, 1963-ban egyetemi docens, 1970-ben egyetemi tanár. Első tudományos publikációi az érzőganglionok kromofil sejtjeivel kapcsolatos munkák („Adatok a spinális dúcsejtek chromophil sejtjeinek kérdéséhez”, Kísérletes Orvostudomány, 1951). A vizsgálatokból, melyeket Csillik Bertalannal és Gellért Alberttel közösen kezdtek, kiderült, hogy az úgynevezett kromofil (sötétre festődő) ganglionsejtek nemcsak egyszerű szövettani festésekkel különülnek el, hanem enzimológiai

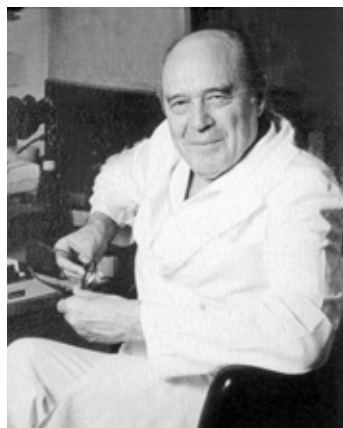


5. ábra. Gellért Albert neuroanatómiai tárgyú közleményének különlenyomata 1934-ből.

szempontból is különböznek az érződúcok többi sejtjeitől („Az érző- és vegetatív ganglionok nem-specifikus esterase aktivitása”, Kísérletes Orvostudomány, 1953). A vizsgálatokból levont következtetések már az 1950-es évek elején indokoltá tették speciális enzimhisztokémiai módszerek bevezetését. Ezek a közlemények jelentették a szegedi neurohisztokémiai műhely létrejöttét. A Magyar Tudományos Akadémia 1952-ben és 1955-ben pénzjutalomban részesítette Sávy Gyulát és az általa vezetett kutatócsoportot az új szemléletű kutatásokért. A hisztokémiai kísérletezés eredményeként amerikai szerzőkkel



Sávay Gyula



Csillik Bertalan



Bekeretezve Botár Gyula képe
(a fénykép 1935-ben készült a szegedi Anatómiai Intézet udvarán,
az Anatómiai Intézet Gellért professzor által vezetett kollektívájáról).

2. ábra. Neuroanatómus-neurohisztológus professzoraink portréi.

egy időben mutatta ki, hogy az azofestékmódszer alkalmas a harántcsíkolt izom motoros véglemezeiben a kolinészteráz-aktivitás feltüntetésére. A motoros véglemez posztszinaptikus citoplazmájában az irodalomban elsőként mutatta ki azt, hogy az acetilkolinészteráz bénítása után kalcium szabadul fel.

Disszertációja „A motoros véglemez szubneurális apparátusainak hisztokémiája” címmel benyújtásra került, és 1966-ban megszerezte az orvostudományok kandidátusa címet.

A Szegedi Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karának dékánhelyettesi tisztségét 1965-től 1972-ig látta el. 1960 és 1964 között több alkalommal volt a hallei egyetem vendégoktatója. Sávoy professzor 1972-ben az Oktatásügy Kiváló Dolgozója lett, 1984-ben (nyugdíjba vonulásakor) a Munka Érdemrend arany fokozata kitüntetést kapta meg.

Csillik Bertalan (1927. Szeged–2012. Budapest)

Csillik Bertalan 1927. november 10-én született Szegeden, értelmiségi családban. Édesapja Csillik Bertalan a Szegedi Tudományegyetem nyelvész professzora és az Egyetemi Könyvtár igazgatója volt. Iskoláit Szegeden járta, és orosz hadifogsága miatt csak 1948-ban tudott érettségizni. A Szegedi Orvostudományi Kar hallgatója 1948-tól 1954-ig; 1954-ben „summa cum laude” minősítésű orvosi diplomát kapott. Már egyetemi hallgatóként, 1949-től dolgozott a Gel-lért Albert által vezetett Anatómiai Intézetben, majd 1954-ben kinevezett tanársegéd lett. Első közleményeit társszerzőségben, egyetemi hallgatóként írta a csontképződés és a kromofil ganglionsejtek témaköreiből („Connections between the fat contents of cartilage cells and ossification”, *Acta Morphologica*, 1951; „Die unspezifische Esterase-Aktivität der sensorischen und vegetativen Ganglien”, *Acta Morphologica*, 1953). Első komoly tudományos munkái a motoros véglemez hisztokémiájával kapcsolatosak. Sávoy Gyulával közös kísérletek során lokalizálták az acetilkolin észteráz enzimet, vizsgálták a denervációnak a motoros véglemez funkcionális szerkezetére gyakorolt hatását, és a kalcium hisztokémiai lokalizációját próbálták elérni („Lead-reactive substances in myoneural synapses”, *Nature*, 1959). Csillik Bertalan polarizációs mikroszkóppal próbálta követni a posztszinaptikus membrán változásait ingerlés és denerváció hatására („Submicroscopic organization of postsynaptic membranes”, *Nature*, 1959). A motoros véglemez funkcionális szerkezete témakörből 1962-ben kandidátusi fokozatot szerzett. Első monográfiája az Akadémiai Kiadónál jelent meg 1965-ben „Functional structure of the post-synaptic membrane in the myoneural junction” címmel. A könyv nemcsak itthon, hanem a nemzetközi tudományos életben is sikert aratott. Első amerikai tanulmányútján (1962–1963) Philadelphiában járt, ahol George Koelle laboratóriumában dolgozott. Új hisztokémiai technikákat és elektronmikroszkópiát tanult. Hazatérve, Szegeden az egyetemi elektronmikroszkópos

laboratórium vezetője lett. Az elektronmikroszkópos hisztokémia és immunhisztokémia egész tudományos munkásságát végigkísérte: számos jelentős tudományos közleménye jelent meg ebben a tárgykörben; már első könyvében is kiváló elektronmikroszkópos ábrák vannak, melyek az acetilkolin észteráz ultrastrukturális lokalizációját mutatják be. Hamarosan összeállította MTA doktori értekezését, mely a szinaptikus transzmisszió strukturális és hisztokémiai elemzésével foglalkozik. Az értekezést a Magyar Tudományos Akadémia elfogadta és Csillik Bertalan 1968-ban az MTA doktora lett. Ugyanebben az évben tanszékvezető egyetemi tanári kinevezést kapott a Szegedi Orvostudományi Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetébe. Tanszékvezetői működését 1993-ig, 25 éven át eredményesen folytatta. Az 1970-es évek elején érdeklődése a gerincvelő hisztokémiája felé fordult: a primér afferens axonok egy jellemző populációja sajátos fluorid-rezisztens savi foszfatáz enzimet tartalmaz, és az enzim hisztokémiai kimutatásával az axonvégződés láthatóvá tehető, és vizsgálhatók fény- és elektronmikroszkóppal egyaránt. A primér afferensek ezen populációja kapcsolatba hozható a fájdalomérzéssel is, valamint sajátos plaszticitási reakciókat mutat. Ezek a kísérletek húsz éven át foglalkoztatták Csillik professzort; az intenzív munka eredménye a „The protean gate. Structure and plasticity of the primary nociceptive analyzer” című könyv, melyet feleségével, Knyihár Erzsébettel közösen írt. A könyv az Akadémiai Kiadó gondozásában jelent meg 1986-ban, és összefoglalja a primér nociceptív analizátor morfológiai, funkcionális és neuropatológiai tulajdonságait. A gerincvelői primér afferens axonterminálisok sajátos trofikus reakciója a degeneratív atrofia, melynek felfedezése Csillik Bertalan nevéhez köthető. A degeneratív atrofia a perifériás ideg sérülését követő sajátos centrális axonreakció, amely nem jár az axon pusztulásával, csupán a centrális szinapszisok szétkapcsolódása. A jelenség magában hordozza a regeneráció lehetőségét. A regeneráció tényét igen nehéz bizonyítani, azonban a degeneratív atrofia a központi idegrendszeri regeneráció lehetőségének/folyamatának bizonyítottan az egyik állomása. Élete utolsó szakaszában, emeritus professzorként a thalamus nucleus reticularisának szinaptológiája foglalkoztatta: ebből a témakörből is számos kiváló közleménye jelent meg (pl.: „Upregulated expression of oncomodulin, the beta isoform of parvalbumin, in perikarya and axons in the diencephalon of parvalbumin knockout mice”, *Neuroscience*, 2010). Életművében hat tudományos könyv és 210 angol nyelvű tudományos közlemény szerepel. Tagja volt a Belga Királyi Akadémiának és a Német Tudományos Akadémiának (Leopoldina). Számos kitüntetést kapott: a Munka Érdemrend ezüst fokozatát, a Magyar Tudományos Akadémia Eötvös Koszorúját, a Magyar Köztársaság Középkeresztjét, a Jancsó Miklós Emlékérmét,

a Szegedért Alapítvány Szőkefalvi-Nagy Béla-díját és a Szent-Györgyi Albert Emlékérem ezüst fokozatát.

Epilógus

Jelenleg is számos kiváló neuroanatómus-neurohisztológus él és dolgozik Szegeden. Többen közülük eleinte a Szegedi Anatómiai Intézet tanítványai voltak, majd önálló intézeteket alapítottak és ott dolgoztak tovább. Voltak olyanok is, akik elhagyták Magyarországot és külföldi egyetemeken élnek-éltek és alkotnak-alkottak. Mások a szegedi Anatómiai Intézetből indultak, azonban elhagyták a morfológia területét, és kutatásaikat a molekuláris biológia területén (vagy más tudományterületen) folytatták. Megemlíthettük volna Hattyasi Dezső professzort (1901–1997) neuroanatómusként, hiszen a fogak beidegzésével kapcsolatos morfológiai munkáit a mai napig idézi a nemzetközi tudományos világ. Hattyasi professzor azonban fogorvos volt, a szegedi Fogászati Klinika igazgatója, ezért nem tartozik a neuroanatómus közösséghez. Látható azonban az, hogy milyen módon gyökerezik a szegedi neuromorfológia a kolozsvári egyetem tudományos munkájában. Látható, hogy Apáthy István szelleme és mikrotechnikai módszerei milyen erősen hatottak a leíró neuromorfológiára, melynek Ábrahám Ambrus professzor volt a világhírű képviselője. Látható az is, hogy Ábrahám Ambrus késői éveiben már az elektronmikroszkóp felé fordult: az „Iconographia”-ban már vannak elektronmikroszkópos felvételek is. Az elektronmikroszkópia kiváló használója azonban Csillik professzor lett, akinek tudományos megfigyelései és felfedezései nagyrészt elektronmikroszkópos vizsgálatokon alapultak. Látható, hogy Gellért Albert neuroanatómiai művei Kiss Ferenc professzor műveiben gyökereznek; ezek a perifériás idegrendszerrel kapcsolatos kutatások nemcsak mikroszkóppal, hanem a makroszkópos preparátumok szintjén is megjelentek, és számos értékes, precíz neuroanatómiai leírást hagytak az utókorra. Érdekes látni azt, hogy az 1930-as évektől hogyan vezetett az érződúc kromofil sejtjeinek problematikája (Kiss Ferenc – Gellért Albert) a hisztokémiai megközelítéshez az 1950-es években (Sávay – Gellért – Csillik). A hisztokémia segítségével megtörtént a nem specifikus észterázok kimutatása a kromofil sejtben, és elindult hosszú útjára a neurohisztokémia. A neurohisztokémia Csillik professzor munkásságában kiteljesedett, és a motoros véglemez, valamint a primer szenzoros neuron komplex tanulmányozását eredményezte, és számos új ismerettel gazdagította a neuromorfológiát. Ezt az irányzatot (amelyben az elektronmikroszkóp mindvégig fontos szerepet játszott) az 1980-as évek

végén felváltotta az immunhisztokémia, amely újabb felfedezéseket és kutatásokat eredményezett, és specifikus molekuláris irányba terelte ismereteinket. Mindez alig több mint 90 év alatt történt a Szegedi Tudományegyetemen.

Köszönetnyilvánítás

A kézirat szerkesztése során Kobolák Andrea, MA, intézeti könyvtáros, Imre Zoltán, BSc, intézeti informatikus, Gyenes Szilvia, MA, intézeti főelőadó nyújtottak technikai segítséget. Sávoy Gyula fogszakorvos édesapjának, Sávoy Gyulának pontos életrajzi adatait és fényképét adta a kéziratához. Segítségét ezúton is köszönöm. Knyihár Erzsébetnek köszönöm a Csillik professzorról készített fényképet.

Irodalom:

- ÁBRAHÁM AMBRUS: Apáthy István. *Orvostörténeti Közlemények* 25: 13–24. 1962.
- ÁBRAHÁM AMBRUS: *A szálfember. Önéletírás*. Szeged, JATE Press, 1993.
- ÁBRAHÁM AMBRUS: *Összehasonlító állatszervezettan I–II*. Tankönyvkiadó, Budapest, 1964.
- ÁBRAHÁM AMBRUS: *Iconography of sensory nerve endings*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1981.
- BOTÁR JULIUS: *The autonomic nervous system*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1966.
- CSÁKÁNY BÉLA, CSENDES TIBOR, FARKAS GYULA, GYÉMÁNT IVÁN, HANNUS ISTVÁN, PÁL-MOLNÁR ELEMÉR, SZABÓ PÉTER GÁBOR, TÓTH IMRE: *90 éves a szegedi természettudományi képzés*. SZTE TTK, 2011.
- CSILLIK BERTALAN: *Functional structure of the post-synaptic membrane in the myoneural junction*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1965.
- CSILLIK BERTALAN, ELIZABETH KNYIHÁR-CSILLIK: *The protean gate. Structure and plasticity of the primary nociceptive analyzer*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1986.
- GELLÉRT ALBERT: Anwendung der Paraffintechnik bei der Herstellung anatomischer Präparate. *Studia Medica Szegedinensia* 8: 1–21. 1971.
- KOZMA MÁRTA: Apáthy István egy ismeretlen kéziratáról. *MTA Biológiai Osztály Közleményei* 16: 1–9. 1973.

- MIHÁLY ANDRÁS: In memoriam Bertalan Csillik, MD, PhD, DSc, professor emeritus of Szeged University (1927–2012). *Annals of Anatomy* 195: 3–4. 2013.
- MIHÁLY ANDRÁS, WEICZNER ROLAND, SÜLE ZOLTÁN, CZIGNER ANDREA: The anatomy specimen collection of Albert Gellért. *Austin Journal of Anatomy* (közlésre elküldve), 2014.
- MIKÓ TIVADAR, MARTON JÁNOS, FARKAS GYULA: *Szegedi Egyetemi Almanach (1921–1996)*. SZOTE Nyomda, Szeged, 1997.
- NAGY NÁNDOR: Apáthy Istvánról és a Kolozsvári Állattani Intézetről. *Collegium Biologicum* 2: 91–96. 1998.
- PÁSZTOR EMIL: Orvosegyetemi oktatás hazánkban 1769 és 1971 között különös hangsúllyal az anatómiára és a koponyára. *Orvostörténeti Közlemények* 200–201: 1–35. 2007.
- SZABÓ TIBOR, ZALLÁR ANDOR: *A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem története*. Szeged, 1992.

Kapszaicin-kutatások a Szegedi Tudományegyetemen

*„Die Geschichte einer Wissenschaft
ist die Wissenschaft selbst.”*

(Goethe)

Kolozsvári örökség

Egyetemünk történetében kevés olyan kutatási területet találhatunk, amelynek gyökerei visszavezethetőek a kolozsvári Ferencz József Tudományegyetemen megkezdett kísérleti munkához, és amelyet a mai napig nemzetközi színvonalon művelnek a Szegedi Tudományegyetemen. A kolozsvári egyetem méltán nemzetközi elismertségnek örvendő tanára, Högyes Endre tette először tudományos vizsgálat tárgyává a paprika (*Capsicum annum*) csípős alkaloidja, a kapszaicin idegrendszerre kifejtett hatásait. Ezzel egy olyan kutatási irányt jelölt ki, amely mind a mai napig alapvető szerepet játszik az érzőműködések, különösen a fájdalom humán és állatkísérletes vizsgálatában.

Högyes alapvető megállapításának azt a megfigyelést tekinthetjük, miszerint a paprika csípős anyaga, a kapszaicin hatását az érző idegvégződéseken keresztül fejt ki: „az általam kísérlet alá vett paprika és paprikaolaj főleg az érzőidegekre hatott, azokat izgalomba hozta, minek folytán a bőrön viszketés, a nyákhártyákon csípős melegérzés keletkezik, kisebb nagyobb reflex vérbőségek kíséretében.” Megállapítja továbbá, hogy „Bármily intensív hatása van annak az érző idegvégekre, különösen a nyelv és száj nyákhártya idegeire, a hatás csak átmeneti, csak reflex hyperaemiáig fokozódik, maradandó bonctani változások nélkül” (Högyes, 1877). Mai ismereteink birtokában is tökéletesen helytállóak ezek a megállapítások, már ami az élettani hatásokat illeti. Mint alább látni fogjuk azonban, a kapszaicin és rokon vegyületek „bonctani” hatásai és azok jelentősége tekintetében az újabb eredmények ismeretében felfogásunk jelentősen változott.

Högyes vizsgálatait követően a 19. század végétől az 1940-es évekig a kapszaicinnal foglalkozó tudományos igényű közlések elsősorban a kémiai szerkezet felderítésére és a paprika kulináris élvezete szempontjából lényeges csípősség objektív megítélésének vizsgálatára irányultak. A szegedi egyetemen e tekintetben jelentősek Székely Tibor, a kiváló kémikus professzor vizsgálata, aki a kapszaicin csípősségeért felelős kémiai szerkezet feltárása céljából

a kapszaicin számos szerkezeti analógiát szintetizálta, amelyeket később farmakológiai vizsgálatok céljára ifj. Jancsó Miklós rendelkezésére bocsájtott. Érdekes megemlíteni, hogy Széky akadémiai székfoglaló előadását is e témakörben tartotta „Vizsgálatok a fűszerhatású vegyületek köréből” címmel 1935-ben.

A kapszaicin szenzoros neuronblokkoló hatásának felfedezése: ifj. Jancsó Miklós klasszikus vizsgálatai

A II. világháború előtt ifj. Jancsó Miklós kiterjedt, a nemzetközi tudományos életben ismert és elismert kutatásokat folytatott a kemoterápiás szerek hatás módjával kapcsolatban a berlini Koch Intézetben és Szegeden, az id. Issekutz Béla által vezetett Gyógyszertani Intézetben. Nem lehet célja ennek az írásnak ifj. Jancsó Miklós tudományos munkásságának még csak felszínes ismertetése sem, illusztrációként azonban megemlíthetjük, hogy kísérletesen ő bizonyította először, hogy a kemoterapeutikumok hatásukat direkt, a kórokozóba bejutva fejtik ki. Trypanosomákon végzett vizsgálataiban a fluoreszkáló trypanocid vegyületek direkt mikroszkópos kimutatásával igazolta ezen kemoterápiás vegyületek bejutását a protozonok citoplazmájába. A kemoterápiás szerek hatásmódjának vizsgálata vezetett el a szervezet védekező mechanizmusainak, elsősorban a reticuloendothelialis rendszer (RES) működésének tanulmányozásához. Elegáns máj-perfúziós vizsgálataiban kimutatta, hogy a hisztamin a RES fiziológiai aktivátora. Ezeket az eredményeket a Nature c. folyóiratban közölte 1947-ben. Felismerte továbbá, hogy ismételt hisztaminadagolás során jellegzetes hisztamin-deszenzibilizáció alakul ki: a hisztamin hatástalanná válik. Feltételezhetően ez a megfigyelés később szerepet játszott a kapszaicin-deszenzibilizáció jelenségének felismerésében is.

A kapszaicin mint gyulladáskeltő, lehetséges hisztamin-liberátor vegyület keltette fel érdeklődését. Megfigyelte, hogy míg a kapszaicin lokális alkalmazása kísérleti állatokban és emberen is kifejezett nociceptív reakciókat és fájdalmat vált ki, addig ismételt alkalmazás után a kapszaicinnal kiváltott nociceptív reakciók ill. a fájdalom jelentősen csökken vagy akár teljesen elmarad. Hamarosan az is kiderült, hogy nemcsak a kapszaicin, hanem más, kémiai szerkezetükben merőben eltérő szerkezetű irritánsok (mustárolaj, ω -klóracetofenon, ammónia) sem váltanak ki nociceptív reakciókat a kapszaicinnal deszenzibilizált állatokban; a kapszaicinnal előidézett deszenzibilizáció nem specifikus a kapszaicinre. A jelenséget kapszaicin-deszenzibilizációnak nevezte el, amelyre jellemző a kémiai fájdalomérzés teljes hiánya, míg a fizikai ingerekkel kiváltott fájdalomérzés megtartott. Ezen korai vizsgálatok eredmé-

nyeit 1949-ben a Magyar Élettani Társaság Budapesten rendezett XV. Vándorgyűlésén ismertette (Jancsó Miklós és Jancsó Miklósné: Érzőidegvégződés deszenzibilizálása). A Kísérletes Orvostudomány c. folyóirat különszámában megjelent az előadás kivonata, amely olyan kiváló leírást ad a kapszaicindeszenzibilizáció főbb jellegzetességeiről, hogy érdemes azt itt szó szerint idézni:

„Bizonyos anyagok eddig ismeretlen módon hatnak az érző idegvégződésekre, ugyanis azokat deszenzibilizálni képesek kémiai ingerekkel szemben, anélkül, hogy valódi helyi érzéstelenséget okoznának. A deszenzibilizáció állapotára jellemző az, hogy ugyanakkor, mikor fizikai úton az illető érző idegvégződés által közvetített reflexek (cornea reflex, tüsszentési reflex stb.) prompt kiválthatók, bizonyos kémiai anyagok izgató hatásával szemben a deszenzibilizált érzőterület majdnem, vagy teljesen érzéketlen.

Ilyen deszenzibilizáló anyag a kapszaicin, melynek hatása napokig tart és kémiailag nem specifikus jellegű. Ha tengerimalac vagy patkány szemébe többször egymásután kapszaicin-oldatot cseppentünk, az fokozatosan deszenzibilizálódik úgy, hogy végül már egyáltalán nem érzi ennek az anyagnak az izgató hatását. Az így kezelt szemek más nagy hatású izgató és könnyfakasztó anyagokkal szemben is refracter módon viselkednek: a sensibilitás több mint ézerszeresen csökkenhet. Ismételt kezeléssel a bőr- és légzőutak érzőidegvégződéseit is sikerült deszenzibilizálni.”

Néhány lényeges megállapítást érdemes kiemelni:

1. a kapszaicindeszenzibilizáció a periférián, az elsődleges érzőneuronok szintjén kialakuló jelenség, ami specifikus a fájdalomérzés közvetítésében résztvevő neuronokra;
2. a deszenzibilizáció nem specifikus a kapszaicinre, a kezelés egyéb kémiai irritánsok fájdalomkeltő hatását is felfüggeszti;
3. a kapszaicindeszenzibilizáció egyaránt érinti a szomatikus és a viszcerális primer szenzoros neuronokat.

A kapszaicindeszenzibilizáció számos kísérleti állatban (patkány, egér, tengerimalac, kutya), sőt, amint ezt először ifj. Jancsó Miklós önkísérletben igazolta, emberben is kimutatható jelenség. A hatás perifériás jellegét bizonyították az egyetem Élettani Intézetében dolgozó kitűnő fiziológus/farmakológus Pórszász Jánossal végzett úttörő elektrofiziológiai vizsgálatok is (Pórszász és Jancsó, 1959), amelyekben kimutatták, hogy a kapszaicin szelektíven aktiválja a C-rost afferenseket.

A kapszaicin specifikus hatásainak felismerése új fejezetet nyitott a fájdalomkutatásban, és megvetette a „szenzoros farmakológia” alapjait. Kiemelkedő jelentősége abban rejlik, hogy első ízben nyílt lehetőség a fájdalomérzés szelektív befolyásolására a fájdalomérző receptorok szintjén. A farmakológiai

vizsgálatok céljait tekintve ezek a vizsgálatok összecsengenek a kémiai ideg ingerület-átvitel bizonyításáért 1936-ban Nobel-díjat kapott Otto Loewi felfogásával, miszerint farmakonokat elsősorban élettani mechanizmusok felismerése céljából kell alkalmazni: „I have looked at pharmacology as the science whose main goal is revealing physiological functions by the reactions of living matter to chemical agents”. A kapszaicin olyan – lényegében mindmáig egyedülálló – farmakológiai eszközt adott a kutatók kezébe, amellyel lehetővé vált a fájdalomérző neurális rendszerek működésének és az elsődleges érzőneuronok egyéb fiziológiás és pathológias folyamatokban betöltött szerepének vizsgálata.

A „kapszaicin-kísérletek” tették lehetővé az érzőneuronoknak addig kevésbé ismert és még kevésbé tisztázott mechanizmus útján megvalósuló, a gyulladásos reakciókban betöltött szerepének tisztázását. Ifj. Jancsó Miklós vizsgálataiban kimutatta, hogy az érzőidegek antidrómos elektromos vagy az érzőideg-végződés lokális ingerlése (kapszaicinnel, mustárolajjal és más kémiai irritánsokkal) az érintett ideg ellátási területében értágulatot és plazmakiáramlást okoz. Ezeket a jelenségeket összefoglalóan neurogén gyulladásnak nevezte. Elegáns farmakológiai és morfológiai vizsgálataiban tisztázta, hogy a neurogén gyulladásért az érzőideg-végződésekből felszabaduló, közelebről nem azonosított „neurohumor” tehető felelőssé. Lokális vagy szisztémás kapszaicin-deszenzibilizációt követően a neurogén gyulladás nem váltható ki sem a bőrben, sem pedig nyálkahártyákon. Ezek a kísérletek vezették el ifj. Jancsó Miklóst azon alapvető felismeréséhez, miszerint az (elsődleges) érzőneuronok kettős funkcióval rendelkeznek: egyrészt részt vesznek a fájdalom ingerek központi idegrendszer felé történő továbbításában, másrészt pedig ingerületi állapotukban vazóaktív „neurohumort” szabadítanak fel perifériás érzőideg-végződéseikből, amely(ek) neurogén gyulladást vált(anak) ki (Jancsó, 1955, 1960, 1968). Későbbi vizsgálatok tisztázták ezen „neurohumor” kémiai természetét; megállapították, hogy a neurogén gyulladásos válasz vazodilatációs komponensét a kalcitonin gén-rokon peptid (CGRP), az érpermeabilitás fokozódását (plazma extravazációt) pedig a P-anyag közvetíti (ld. Jancsó G. és mtsai., 2009). Ezek a vizsgálatok alapvetően hozzájárultak az érzőidegrendszer működéséről alkotott elképzelések kibővítéséhez, a kapszaicinre érzékeny kemoszenzitív érzőidegeknek a szervezet számos szomatikus és viscerális működésében, védekező és pszichoneuroimmunológiai mechanizmusaiban betöltött szerepének tisztázásához.

Az érzőrendszerre kifejtett hatások mellett a kapszaicin jellegzetes hőregulációs hatásokkal is rendelkezik. Parenterális adagolást követően a kapszaicin viszonylag kis dózisban (1–5 mg/kg) a testhőmérséklet jelentős csökkenését váltja ki. A hatás pontos mechanizmusa mindmáig nem teljesen tisztázott.

Ifj. Jancsó Miklós vizsgálatai szerint a kapszaicin hőcsökkentő hatása a hipotalamikusan melegérző neuronok/receptorok izgatása következtében alakul ki, amit a kapszaicin direkt hipotalamikusan/preoptikus adagolása után kifejlődő testhőmérséklet-csökkenés is alátámasztott. További megfigyelések arra utaltak, hogy kapszaicin-deszenzibilizációt követően súlyosan károsodnak a szervezet hőregulációs szabályozó mechanizmusai is: a deszenzibilizált állatok magas környezeti hőmérsékleten nem képesek védekezni testük túlmelegedése ellen, testhőmérsékletük veszélyesen magasra emelkedik, és ha az állatokat nem távolítjuk el a meleg környezetből, akkor hőgutában elpusztulnak (Jancsó, 1955, Jancsó Gábor és mtsai., 1970). Ez a megfigyelés a jóval későbbi, a kapszaicin receptor antagonisták fejlesztésével foglalkozó kutatások szempontjából is fontosnak bizonyult: azt találták ugyanis, hogy a kapszaicinreceptor kompetitív antagonistái, amelyeket potenciális fájdalomcsillapító hatásuk miatt fejlesztettek, hyperthermiát okoznak mind kísérleti állatokban, mind pedig emberben.

Ifj. Jancsó Miklósnak a fájdalomérzés mechanizmusaira, a kapszaicin fájdalomérző idegvégződésekre kifejtett szelektív hatására vonatkozó alapvető felismeréseinek jelentőségét nem lehet túlhangsúlyozni. Ezek az eredmények halála után majdnem fél évszázaddal is jelen vannak a kurrens szakirodalomban, és szilárd alapot szolgáltatnak a további kutatásokhoz. A kapszaicin-kutatások munkásságának jelentős részét képezték ugyan, de életműve, intellektuális teljesítménye túlmutat ezeken. Eötvös Loránd szerint az egyetemet tanáraik teszik, és a szegedi egyetem büszke lehet, hogy olyan tanárai voltak, mint ifj. Jancsó Miklós, akiről magántanári felterjesztésében id. Issekutz Béla így írt: „Jancsó Miklós dr.-t a legzseniálisabb magyar tudósok egyikének tartom, akiben a nagy szorgalom bámulatos tudással, az experimentális orvosi tanulmányok egész mezejére kiterjedő jártassággal, csodálatos megfigyelő képességgel, zseniális invencióval és megérzéssel párosul”. Szentágothai János pedig – az *Acta Physiologica Hungarica*-ban is megjelent méltatásban – így emlékezett meg róla az 1985-ben Budapesten tartott „Kapszaicin and the sensory system” c. szimpóziumon: „Jancsó was undoubtedly the greatest genius of post World War II Hungarian biomedical sciences.”

Ifj. Jancsó Miklósnak a kapszaicin szenzoros és termoregulációs hatásaira, a kapszaicin-deszenzibilizációra és a neurogén gyulladásra vonatkozó vizsgálatai életében lényegében csak néhány konferenciaabsztraktban, könyvfejezetekben és magyar tudományos folyóiratokban kerültek közlésre; eredményeit nemzetközi szaklapokban halála után munkatársai, Jancsó-Gábor Aranka és Szolcsányi János foglalták össze. Jancsó-Gábor Aranka „A neurogén gyulladás mechanizmusa” c. kandidátusi értekezésében foglalta össze az ifj. Jancsó Miklóssal a neurogén gyulladás témakörében végzett vizsgálatait.

Hőreguláció és alvás: kapszaicin-szenzitív mechanizmusok

Ifj. Obál Ferenc és mtsai. folytatták a kapszaicin hőregulációra kifejtett hatásainak vizsgálatát. Az ifj. Jancsó Miklós által megfigyelt jelenségeket újabb módszerek alkalmazásával megerősítették, és jelentős új megfigyeléseket tettek. A meleg elleni védekezés effektor mechanizmusainak vizsgálata során kimutatták, hogy a kapszaicin-deszenzibilizáció a hőleadás autonóm és magatartási komponensét egyaránt gátolja. Megállapították, hogy az alvás része a melegre adott fiziológias reakcióknak, és a deszenzibilizált állatokban a meleg alvást facilitáló hatása nem esik ki, hanem magasabb környezeti hőmérsékleten következik be, mint intakt patkányokban. Megfigyelték, hogy az újszülöttkori kapszaicinkezelés után – eltérően a felnőtt deszenzibilizációtól – a hipotalamikus/preoptikus area meleg-ingerlésével kiáltott vazodilatációs válasz mértéke hasonló a kontrollállatokéhoz. Feltételezték, hogy ezekben az állatokban a meleg-afferenciát az effektor mechanizmusokhoz továbbító integratív hálózat normálisan működik. Az eredmények alapján arra következtettek, hogy a preoptikus area szerepe a hőregulációban nem annyira termoreceptív, mint integratív funkcióival kapcsolatos (Obál és mtsai., 1983). Ifj. Obál Ferenc ezeket a vizsgálatokat „A meleg elleni védekezés magatartási és autonóm mechanizmusai, és ezek kapszaicin-érzékenysége” c. kandidátusi értekezésében (1983) foglalta össze.

Ifj. Obál Ferencel, Tóth-Kása Izabellával és Husz Sándorral vizsgálatokat végeztünk a kemoszenzitív érzőidegek egyes dermatológiai kórképek pathomechanizmusában játszott lehetséges szerepére vonatkozóan is. Megállapítottuk, hogy a kemoszenzitív érzőidegek szerepet játszanak az emberi bőr neurogén és nem neurogén gyulladásos reakciói, a hideg és meleg urticaria, a herpes zoster, valamint a viszketés patomechanizmusában. Ezekről a vizsgálatokról Tóth-Kása Izabella „Fizikai urticariák” c. kandidátusi értekezésében számolt be (1990).

A kapszaicin hatása az érzőrendszerre: morfológiai vizsgálatok

A kapszaicin lehetséges morfológiai hatásainak vizsgálata már a hatvanas években felmerült, amikor ifj. Jancsó Miklós F. Jung professzor meghívására látogatást tett Berlinben, a Berlin-Buch-i Akadémiai Farmakológiai Kutatóintézetben. Útjának célja az elektronmikroszkópos technika megismerése volt, mert ezzel a módszerrel szeretett volna további vizsgálatokat végezni a kapszaicin hatásaira vonatkozóan. Hazatérve meg is rendelték egy Tesla

gyártmányú készüléket, amelyet a Gyógyszertani Intézetben helyeztek volna el. Az elektronmikroszkópos vizsgálatokhoz megnyerte Joó Ferencet, a kiváló neurohisztológust, aki készen mutatkozott intézetében dolgozni. Sajnos, ifj. Jancsó Miklós 1966-ban bekövetkezett korai halála meghiúsította ezeket a terveket. A Tesla elektronmikroszkópot végülis az Anatómia Intézetben helyezték üzembe.

A kapszaicinnal kapcsolatos első elektronmikroszkópos vizsgálatokat Joó Ferenc végezte, aki megfigyelte, hogy kapszaicinkezelés után akár több héttel is egyes kisméretű, ún. B-típusú spinális ganglionsejtekben jellegzetes mitokondriális elváltozások, elsősorban duzzadás és a ciszták dezorganizációja mutatható ki. Kimutatták továbbá, hogy a kezelés nem okoz degenerációt sem a hátsó gyökerekben, sem pedig a perifériás idegekben és érzőideg-végződéseiben (Joó és mtsai., 1969). Ezek a megfigyelések igazolták azt a feltételezést, miszerint a kapszaicin hatását a periférián, az érző ganglionsejtekre fejtí ki. Továbbra is ismeretlenek maradtak azonban ezen neuronok kvantitatív jellemzői, neurokémiai sajátosságai, feltételezhető transzmitter anyaga(i), valamint centrális projekciói és központi idegrendszeri szinaptikus kapcsolatai.

A fájdalomérzés közvetítésében szerepet játszó transzmitterek identifikálása szempontjából jelentősnek bizonyultak azok az eredmények, miszerint a kis érző ganglionsejtekben és ezek substantia gelatinosába vetülő centrális végződéseiben lokalizált fluorid-rezisztens savi foszfatáz (FRAP) kapszaicin deszenzibilizációt követően depletálódik (Jancsó és Knyihár, 1975). Ez a megfigyelés egyrészt bizonyította, hogy a kapszaicin specifikusan hat az érző ganglionsejtek egy neurokémiai jól definiált populációjára, másrészt arra utalt, hogy a FRAP-pozitív neuronok szerepet játszanak a nociceptív működésekben. Tekintettel a P-anyag és a FRAP hasonló topográfiai lokalizációjára, ez a megfigyelés vezetett azokhoz a kísérletekhez, amelyekben Jessell és mtsai. (1978) immunhisztokémiai módszerekkel kimutatták, hogy kapszaicinkezelést követően a P-anyag depletálódik a substantia gelatinosából, amely a C-rost primer szenzoros neuronok fő projekciós areája. Eredeti közleményükben Jessell és mtsai. (1978), hivatkozva a szegedi eredményekre, ezt így fogalmazták meg: „The striking similarity between the distribution of substance P and the fluoride-resistant acid phosphatase in spinal cord led us to investigate the possibility that kapszaicin-induced desensitization may be mediated by an action on substance P-containing primary afferent terminals in the substantia gelatinosa.” Ezek a vizsgálatok modern módszerek alkalmazásával megerősítették a kiváló szarajevói farmakológus, Pavao Stern professzor és munkatársainak az 1960-as években bioesszéivel nyert eredményeit, és újra felhívták a figyelmet a P-anyag lehetséges szerepére a nociceptív transzmisszióban.

A kapszaicin neurotoxikus hatásának felismerése: A kemoszenzitív fájdalomérző neuronok morfológiai és neurokémiai identifikálása

A kapszaicinre érzékeny kemoszenzitív primer szenzoros neuronok egyértelmű morfológiai, majd később neurokémiai identifikálásához azok a kísérletek vezettek el, amelyekben felismertük, hogy újszülött állatokban (patkány, eger, kutya) a kapszaicin szelektív neurotoxikus hatást fejt ki. Az eredmények, amelyeket a *Nature* c. szaklapban publikáltunk (Jancsó G. és mtsai., 1977) – éppenséggel szinte napra pontosan 100 évvel Högyes Endrének a kapszaicin érzőidegekre kifejtett hatásáról szóló első beszámolója után –, azt mutatták, hogy újszülött állatokban a kapszaicin a primer szenzoros neuronok egy morfológiailag jól definiálható populációjának szelektív degenerációját hozza létre. Az érintett neuronok kis ganglionsejtek, amelyek a spinális és egyes agyidegek (V, IX, X) érződucaiban helyezkednek el, ultrastrukturális sajátosságaik alapján az ún. B típusú neuronokhoz tartoznak, velőtlen C-rostokkal rendelkeznek és a gerincvelő Rexed szerinti I-II. lamináiba vetülnek. Kvantitatív adatok alapján a kezelés az érző ganglionsejtek mintegy felének pusztulását okozza.

További vizsgálatainkban ezüstimpregnációs degenerációs módszerekkel sikerült részletesen feltérképezni a kemoszenzitív primer afferensek központi idegrendszeri megoszlását. Ennek során kiderült, hogy a kemoszenzitív afferens idegek nemcsak a szomatikus szöveteket innerválják, hanem kiterjedt vizcerális rendszert is képeznek. Ezen afferens idegek fő vetülési területe a *nucleus tractus solitarii* és az *area postrema*. Ezen megfigyelésekből fontos következtetéseket lehetett levonni a kemoszenzitív primer afferensek vizcerális funkciókban betöltött szerepére vonatkozóan (Jancsó és Király, 1980). Kapszaicin analógokkal végzett vizsgálatainkban kimutattuk, hogy számos, a kapszaicinhez hasonló szerkezetű vegyület szelektív, a kemoszenzitív primer szenzoros neuronokra kifejtett specifikus neurotoxikus hatással rendelkezik; ezeket szenzoros neurotoxinoknak neveztük el (Jancsó és Király, 1981).

Az újszülöttkori kapszaicinkezelés funkcionális következményei specifikus szenzoros funkciók irreverzibilis károsodásában és/vagy elvesztésében nyilvánulnak meg. Bár az ilyen állatok lényegében normálisan fejlődnek, a funkcionális vizsgálatok kiderítették, hogy egész életükre érzéketlenné válnak a kapszaicin és más kémiai irritánsok szenzoros izgató hatásával szemben, vagyis nem éreznek kémiai fájdalmat, és hő-fájdalomküszöbük is szignifikánsan emelkedett. Az újszülöttkori kapszaicinkezelés egyéb funkcionális következményekkel is jár: ezekben az állatokban a neurogén gyulladás és rokon jelenségek, pl. az antidrómos vazodilatáció, az angiopexis vagy vaszkuláris jelölődés (kolloidok extravazációja és lerakódása a permeabilis venulák bazális

membránjában) egyáltalán nem váltható ki. Ezek az eredmények végérvényesen igazolták, hogy a neurogén gyulladást a nociceptív érzőidegek közvetítik.

Az újszülöttkori kapszaicinkezelés, amely nemcsak rágcslókban, hanem más speciosekben is hasonlóan szelektív neurotoxikus hatást fejt ki, egy olyan kísérleti modellt adott a kutatók kezébe, amely lehetővé tette a nociceptív kemoszzenzitív idegek szerepének tisztázását a fájdalomérzésben, gyulladásos reakciókban, viszerális működésekből és a legkülönbözőbb eredetű patológias folyamatok mechanizmusában. Az International Brain Research Organization (IBRO) 1982-es lausanne-i konferenciáján L. Iversen plenáris előadásában kimerítően foglalkozott a kapszaicinnel kapcsolatos újabb kutatásokkal, és a kapszaicint mint „neurotoxin of the year” aposztrofálta. Ezen a kongresszuson egy poszterrel magam is részt vettem; a fájdalomérzésben alapvető szerepet játszó kemoszzenzitív primer afferensek központi idegrendszeri megoszlásáról számoltunk be. Számomra kedves epizód volt, amikor Patrick Wall, a University College London professzora, a fájdalom „kapu-teóriájának” egyik megalkotója, akinél az előző évben több hónapot tölthettem Londonban, bemutatott Bror Rexed professzornak, a gerincvelői laminák leírójának. Wall Rexedhez fordulva megjegyezte, hogy mit szöl hozzá, hogy a bemutatott ezüstimpregnációs gerincvelői preparátumokban a neonatális kapszaicinkezelés után milyen egyértelműen kirajzolódik a fájdalomérzésben döntő fontosságú Rexed-féle II. lamina. Rexed ránézett a mikrofotogramokra és lakonikusan kijelentette: nos, hát így könnyű!

A 70-es években az egyik legfontosabb kérdés a fájdalomérzés közvetítésében szerepet játszó primer afferens neuronok lehetséges transzmitter anyagának azonosítása volt. Eredeti közleményünket azzal zártuk, hogy „These findings may also promote investigations to elucidate, for example, immunohistochemically, which of the putative transmitters may be involved in mediation of chemogenic pain” (Jancsó G és mtsai., 1977). Ezek a módszerek akkor nem álltak rendelkezésünkre, de szerencsés módon Halász Norbert és Joó Ferenc révén kapcsolatba kerültünk a stockholmi Karolinska Intézet kiváló professzorával, Tomas Hökfelttel. Kollaborációban végzett vizsgálatainkban kimutattuk, hogy újszülöttkori kapszaicinkezelést követően az érzőganglionokban és a spinalis, trigeminalis és vago-glossopharyngealis primer afferensek központi idegrendszeri projekciós területeiben jelentősen csökken vagy eltűnik a P-anyag-, somatosztatin- és a vazoaktív intesztinális polipeptid-immunreaktivitás, míg egyéb, központi idegrendszeri neuronokban lokalizált peptidok és a szerotonin immunreaktivitása nem változik (Jancsó és mtsai., 1981). Az eredmények arra utaltak, hogy a nociceptív primer afferens neuronok neurokémiailag nem képeznek egységes populációt, a kapszaicin hatása

pedig nem az egyes peptideket tartalmazó neuronokra, hanem a specifikus – nociceptív – funkcióval rendelkező neuronokra nézve szelektív.

Az újszülöttkori kapszaicin-deszenzibilizációval kapcsolatos vizsgálatok vezettek el az intracelluláris szabad kalciumszint emelkedésének a neuronális degeneráció celluláris/molekuláris mechanizmusában betöltött szerepének bizonyításához is. Elsőként szolgáltatunk direkt morfológiai és neurokémiai bizonyítékokat arra vonatkozóan, hogy a neurotoxinnal kiváltott neuronális degeneráció az intracelluláris kalciumszint emelkedésével jár. Többek között kalciumizotóppal végzett autoradiográfiás vizsgálatainkban bizonyítottuk, hogy *in vivo* kapszaicinkezelés után az érintett érző ganglionsejtekben kalcium akkumulálódik. Ezt a jelenséget használták ki később a kapszaicinreceptor klónozásánál; a receptort expresszáló klónokat a kapszaicin adására megemelkedő kalcium-influx alapján azonosították. Kimutattuk továbbá, hogy az intracelluláris kalciumszint emelkedése a neuronális sejtpusztulás egyik fontos közös mechanizmusa lehet, mert azt más neuronok és más neurotoxinnok, pl. nátriumglutámát esetében is megfigyeltük.

Az újszülöttkorban adagolt kapszaicin szelektív neurotoxikus hatásának felismerése vezetett el a kapszaicin morfológiai hatásainak újbóli vizsgálatához felnőtt állatokban, amelyekben korábban hasonló neurodegeneratív hatást nem mutattak ki (Joó és mtsai., 1969). Fény- és elektronmikroszkópos vizsgálataink azt mutatták, hogy felnőtt patkányokban, egerekben, tengerimalacokban és macskában a kapszaicin a primer afferens neuronok gyorsan kialakuló és gyorsan lezajló degenerációját hozza létre. Kvantitatív adataink szerint patkányban az érzőneuronok mintegy 20%-a elpusztul, és a szokásosan alkalmazott dózistartományban a perifériás idegekben a C-rost afferensek száma dóziszfüggően mintegy 30–50%-kal csökken. A gerincvelőben a primer afferens végződés kiterjedt degenerációja figyelhető meg mind fénymikroszkópos ezüstimpregnációs, mind pedig elektronmikroszkópos vizsgálatokban. Ezek az eredmények arra utaltak, hogy a kapszaicin felnőtt állatokban is kifejezett és szelektív neurotoxikus hatással rendelkezik, amely a nociceptív érző ganglionsejtek jelentős populációját érinti. Érdekes megemlíteni, hogy ifj. Jancsó Miklós korai megfigyelésével összhangban, miszerint a madarak nem érzékenyek a kapszaicin hatásaival szemben, csirkében és galambban a kapszaicin nem fejt ki neurotoxikus hatást. Ez azonban nem jelenti azt, hogy ezekben az állatokban más kémiai irritánsok nem váltanának ki neurogén gyulladást. Galambokon végzett kísérleteinkben kimutattuk, hogy bőridegek antidrómos elektromos ingerlése vagy mustárolaj lokális applikációja fokozza a bőr vérátáramlását, amit az egyidejűleg (intraarteriálisan) adott galanin antagonistá még jelentősen fokozni képes. Eredményeink alapján arra következtettünk,

hogy az érzőidegek szenzoros efferens vagy lokális regulatorikus működése gátló jellegű is lehet; az érzőidegekből tónusosan felszabaduló galanin gátolja a vazoaktív neuropeptidek felszabadulását és így a neurogén gyulladásos választ. Ezt alátámasztja az a tény is, hogy galambban, ellentétben a legtöbb emlőssel, az érzőganglionokban a neuronok jelentős hányada tartalmaz galanint (vö. Jancsó és mtsai., 2009). Az érzőneuronok gátló efferens funkciójával kapcsolatos vizsgálatokat Sántha Péter „Neurogenic modulation of cutaneous vascular reactions by galanin” c. PhDértekezésében (2000) foglalta össze.

A kapszaicin neurotoxikus hatásának felfedezése új megvilágításba helyezte a kapszaicindeszzenzibilizáció jelenségét. Nyilvánvalóvá vált, hogy a szisztémás és lokális deszenzibilizáció egyes funkcionális következményei – legalábbis részben – az érintett érző ganglionsejtek és érzőidegek reverzibilis vagy irreverzibilis degenerációjával magyarázhatóak. Más funkciókárosodások, mint a neurogén gyulladás gátlása, ifj. Jancsó Miklós eredeti elgondolásával összhangban, elsősorban az érző ganglionsejtek által termelt vazoaktív neuropeptidek (P-anyag, kalcitonin gén-rokon peptid) depléciójával is magyarázhatóak.

A kapszaicin (TRPV1) receptor

A kapszaicinnal kapcsolatos (farmakológiai) kutatások egyik alapvetően fontos kérdését a kapszaicin receptoriális hatásának tisztázása képezte. Ifj. Jancsó Miklós kiterjedt, részben a Széky Tibor által szintetizált és rendelkezésére bocsájtott vegyületekkel végzett szerkezethatás vizsgálatai is ezt célozták. A Szolcsányi János és Jancsó-Gábor Aranka által is feltételezett kapszaicinreceptor létezését jóval később Szallasi és Blumberg vizsgálatai igazolták. A receptor klónozása végülis Caterina és mtsainak (1997) sikerült. Egy későbbi, 2008-ban írt összefoglaló közleményben Gold és Caterina a következőkkel vezette be a kapszaicinreceptorról írt fejezetet: „One early clue that nociceptive neurons might express signaling proteins distinct from those of other neuronal subtypes was the observation that exposure of neonatal rats to kapszaicin, the main pungent ingredient in hot peppers, produces a lifelong depletion of small-diameter sensory neurons, with no such effects on larger diameter neurons. As adults, these animals exhibit diminished responsiveness not only to subsequent kapszaicin challenge, but also to other painful stimuli (Jancsó, G. et al., 1977).” A kapszaicinreceptor, eredetileg 1-es típusú vanilloid receptor (VR1), az újabb nomenklatúra szerint tranziens receptor potenciál vanilloid 1-es típusú receptor (TRPV1), egy nem specifikus kationcsatorna, amely a kapszaicin mellett a savas pH-ra (pH \approx 6) és intenzív,

fájdalmas hőingerekre ($\approx 43^\circ\text{C}$) is érzékeny. A kapszaicinreceptor azonosítása és molekuláris szerkezetének feltárása óriási lendületet adott a TRPV1-receptor, és más, a TRP családba tartozó ioncsatorna biológiai szerepének tisztázásához, mind az idegrendszerben, mind pedig egyéb szervekben és szövetekben.

A perineurális kapszaicinkezelés: szelektív regionális analgézia

A szisztémásan alkalmazott kapszaicin hatásai természetesen az egész szervezetben érvényesülnek. A kapszaicin lehetséges terápiás alkalmazásának szempontjából azonban csak olyan kezelési módok jöhetnek számításba, amelyek lehetővé teszik egy adott innervációs területet ellátó fájdalomérző idegek szelektív kikapcsolását. Megfigyeltük, hogy a perifériás idegek lokális kapszaicinkezelése szelektív regionális analgéziát és a szenzoros efferens funkciók teljes gátlását eredményezi. A perineurális kapszaicinkezelés után az érintett ideg innervációs területében a kémiai fájdalomérzés és a neurogén gyulladás teljesen kiesik, a hő-fájdalomküszöb pedig jelentősen emelkedik. A kezelés a nem nociceptív érző, valamint a motoros és vegetatív idegrostok működését nem befolyásolja. A perineurális kapszaicinkezelés nemcsak patkányban, hanem egyéb kísérleti állatokban, beleértve a főemlősöket is, tartósan blokkolja a nociceptív afferens idegrostok működését. Ezért vetettük fel – a szakirodalomban először – a kapszaicin terápiás alkalmazásának lehetőségét 1980-ban publikált munkánkban (Jancsó G. és mtsai., 1980): „...these findings may open new possibilities for the treatment of certain pathological pain conditions.” A perineurális kapszaicinkezelés a fájdalomkutatás standard modelljévé vált, bár a kezelést követő funkcionális változások hátterében álló morfológiai és neurokémiai változások még mindig nem ismertek minden részletükben.

A jelenséget a kemoszenzitív afferensek perineurális kapszaicinkezeléssel kiváltott degenerációja és/vagy az érintett érzőneuronok kapszaicinérzékenységében bekövetkezett csökkenése magyarázhatja. Későbbi vizsgálataink szerint mindkét mechanizmus szerepet játszhat a funkcionális változások kialakulásában: egyrészt kimutattuk, hogy a perifériás idegekben a velőtlen C-rostok száma mintegy 30%-kal csökkent két hónappal a kezelést követően, másrészt, feltehetően a TRPV1-receptor expresszióját szabályozó idegnövekedési faktor retrográd transzportjának gátlása miatt markánsan csökken a TRPV1 immunreaktivitás a kezelt ideg szomatotópiásan megfelelő gerincvelői projekciós területében. Ez utóbbi lehetőséget alátámasztják azok a megfigyeléseink is, miszerint a perineurális kapszaicinkezelés szelektíven gátolja az axonális transzportfolyamatokat a nociceptív neuronokban.

A kapszaicin/TRPV1-receptorműködés gangliozid modulációja

Woolf és mtsai. (1992) vizsgálatai szerint a perifériás idegek átmetszését/lézióját a velőhüvelyes „vastag” hátsógyöki afferensek burjánzása („sprouting”) követi, amelynek következtében a choleratoxin B alegység-tormaperoxidáz komplex (CTB-HRP) intraneurális – a sérült idegbe – történő injektálását követően a tracer transzganglionárisan transzportálódva megjelöli a gerincvelői hátsó szarv felületes (Rexed-féle I-II.) és mélyebb (III-IV.) rétegeit. Tekintettel arra, hogy a CTB-t és a CTB-HRP-t specifikusnak tartották a velőhüvelyes idegrostokra, a jelenséget a „sprouting” mechanizmussal magyarázták: a sérült velőhüvelyes afferensek benőnek a II. laminába, amelybe intakt állatban velőhüvelyes afferensek nem vetülnek. Saját vizsgálatainkban bizonyítottuk, hogy a jelenséget nem lehet a velőhüvelyes afferensek burjánzásával magyarázni. Kimutattuk ugyanis, hogy a kemoszenzitív velőtlen, C-rost afferensek különböző kapszaicinkezeléssel történő degenerációját követően a „sprouting” jelenség nem demonstrálható. Feltételeztük, hogy a jelenség a nociceptív C-rost afferensek fenotípus-váltásával magyarázható: axotómiát követően a velőtlen, C-rost afferensek, az intakt velős afferensekhez hasonlóan képessé válnak a CTB, ill. a CTB-HRP felvételére és transzganglionáris transzportjára, és ezáltal megjelölik természetes centrális végződési területüket, a substantia gelatinosát. Elektronmikroszkópos vizsgálataink direkt bizonyítékot szolgáltatottak arra, hogy perifériás axotómiát követően a C-rost afferensek CTB-HRP-t transzportálnak a hátsó szarv II. laminájába (a substantia gelatinosába). Eredményeink arra utalnak, hogy az idegsérülések után kialakuló funkciózavarok okát a C-rost afferensek fenotípusának megváltozásában és nem a velős afferensek burjánzásában kell keresni (Sántha és Jancsó, 2003). A korábbi vizsgálatokban a CTB-t egyszerűen csak egy tracernek tekintették, amely alkalmas a (velős) afferensek transzportfolyamatainak követésére. Vizsgálataink során arra a meggyőződésre jutottunk, hogy a CTB feltehetően több, mint tracer. Ismert, hogy a CTB a GM1 gangliozid specifikus biokémiai markere. Tekintettel arra, hogy a gangliozidok fontos alkotórészei a membránoknak, ahol elsősorban az ún. lipid mikrodoménekben (raft) lokalizáltak és részt vesznek egyes neurotrofikus faktorok, mint pl. a TRPV1 expressziójának regulációjában kulcsszerepet játszó NGF hatásának mediálásában, feltételeztük, hogy a GM1-gangliozid szerepet játszhat a nociceptív, TRPV1-receptort kifejező érzőneuronok funkcionális sajátosságainak, pontosabban kapszaicinérzékenységének regulációjában. Ezért kísérleteket végeztünk a neuronális kapszaicinérzékenység lehetséges gangliozid-modulációjának bizonyítására. Érzőganglionsejt-kultúrákon végzett vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy

a gangliozid szintézis kulcsenzimének, a glükoszilceramid szintáz (UGCG) gátlása, amely eredményeink szerint a GM1 gangliozid jelentős deplécióját eredményezi, markánsan és szignifikánsan csökkenti a neuronok kapszaicinnel történő aktiválhatóságát.

Megállapítottuk, hogy az UGCG gátlását követően szignifikánsan csökken a TRPV1-receptort expresszáló neuronok számaránya, míg a CGRP-immunreaktív, ill. izolektin B4-et kötő neuronok számaránya nem változik. Kimutattuk, hogy az UGCG gátlását követően szignifikánsan csökkent a kapszaicinnel kiváltott CGRP release, ami szintén a TRPV1-receptor funkciójának károsodására utal. Az eddigi *in vitro* eredmények arra utalnak, hogy az UGCG új molekuláris célpontja lehet az antinociceptív hatással rendelkező vegyületek fejlesztésének (Sántha és mtsai., 2010). További vizsgálatok szükségesek azonban annak kiderítésére, hogy az UGCG gátlása hogyan befolyásolja a nociceptív funkciókat *in vivo*.

A kemoszenzitív afferens idegek jelentősége kardiális és vaszkuláris működésekben

A szegedi kapszaicinkutatásokat megalapozó vizsgálatok között kell említeni Pórszász János, Such György és munkatársainak a kapszaicin kardiorespiratorikus rendszerre kifejtett reflexes hatásaira vonatkozó úttörő vizsgálatait. Kimutatták, hogy a kapszaicin, intravénásan mikrogrammos dózisban, jellegzetes, Bezold-Jarisch-reflex-triászt (bradycardia, hypotensio és apnoe) vált ki. Klasszikus keringés-élettani vizsgálataikban feltárták a kapszaicin reflexes hatásaiban szerepet játszó reflexogén zónák lokalizációját az érrendszerben és a központi idegrendszerben.

Szegedi kutatók mutatták ki elsőként, hogy a kardioprotektív mechanizmusokban a kemoszenzitív afferens idegek fontos szerepet játszanak (vö. Ferdinandy és Jancsó, 2009). *In vitro* kísérletekben bizonyították, hogy az ischemiás preconditionálás védő hatásában a kemoszenzitív érzőidegekből felszabaduló CGRP döntő szerepet játszik. Ugyancsak elsőként mutattak rá arra, hogy a kemoszenzitív afferens idegek szerepet játszanak a szív patológiás elváltozásainak kialakulásában; kimutatták, hogy a szív kemoszenzitív afferens idegei kardioprotektív hatást közvetítenek: a szív szenzoros denervációja szignifikánsan súlyosbította az adriamycinnel előidézett kísérletes cardiomyopathia progresszióját.

Rózsa Zsuzsanna és munkatársainak a kemoszenzitív afferens idegek gasztrointesztinális keringésre kifejtett hatásaira vonatkozó vizsgálatai nemzetközi szinten is jelentősek. Elsőként mutatta ki, hogy az intraarterialis, ill. int-

raluminalisan alkalmazott kapszaicin a kemoszenzitív idegek aktiválása és neuropeptidek felszabadulása útján fokozza a mezenterialis vérátáramlást.

A fejfájások, különösen a migrén patomechanizmusát érintő vizsgálatokban Dux Mária és mtsai. (2003) elektronmikroszkópos experimentális neuroanatómiai és lézer Doppler áramlásmérési technikával végzett vizsgálataikban elsőként mutatták ki, hogy a kemoszenzitív afferens idegek gazdagon innerválják a dura mater ereit és a strómát, és a TRPV1-receptorok kapszaicinnal történő aktiválása jelentős vazodilatációt vált ki patkány kemény agyhártyájában. Bizonyították, hogy ezt a szenzoros neurogén vazodilatációt a kemoszenzitív idegekből felszabaduló CGRP közvetíti. Ezt követő kísérleteikben megállapították, hogy a dura mater kemoszenzitív afferens idegeinek funkcionális állapotát számos patológiás állapot is befolyásolja. Vizsgálataik alapján egy új elképzelést, a trigeminális nocisensor complex koncepcióját vázolták a kemoszenzitív afferens idegek fejfájások patomechanizmusában betöltött szerepére vonatkozóan. Itt kell megemlíteni Tajti János és munkatársai humán vizsgálatait, akik immunhisztokémiai módszerekkel igazolták a TRPV1-receptor jelenlétét a Gasser-dúcban. Ugyancsak ide kapcsolódnak Bari Ferenc, Vass Zoltán és munkatársainak a kemoszenzitív trigemino-vaszkuláris afferens idegeknek az orrnyálkahártya, a vertebro-basilaris artériák és a belső fül vaszkuláris reakcióinak modulálásában betöltött szerepére vonatkozó vizsgálatai.

Perspektívák

Nehéz lenne a kapszaicinnal kapcsolatos tematikailag szerteágazó kutatások perspektíváit részleteiben megítélni. Az alapkutatási eredmények translációja, a gyakorlati medicinába történő átültetése, a jelentős elméleti ismeretek és állatkísérletes eredmények birtokában is nagy kihívást jelentenek a kutatók számára. Nyilvánvaló, hogy az egyik legizgalmasabb kérdés a fájdalomkutatással kapcsolatos kísérleti eredmények gyakorlati hasznosításának lehetőségeit érinti. Ebben a vonatkozásban az eddigi eredmények ugyan biztatóak, de számos problémával terheltek. Így például nagy reményeket fűztek a TRPV1 antagonisták lehetséges terápiás alkalmazásához, mígnem kiderült, hogy legalábbis az eddig kifejlesztett vegyületek olyan nemkívánatos mellékhatással (hyperthermia) rendelkeznek, amely szisztémás alkalmazásukat nem teszi lehetővé. A másik lehetőség a TRPV1 agonisták, mint pl. magának a kapszaicinnak a lokális, pl. perineurális alkalmazása (Jancsó és mtsai., 1980). Ez a kezelés bizonyos jól lokalizált perifériás fájdalmak esetében eredményes lehet, de hosszú távú következményei még mindig nem tisztázottak eléggé. Jelenleg, részben a kapszaicinnal

kapcsolatos kutatások eredményeként, ígéretes lehetőségnek tekintik a fájdalom csillapítását ott, ahol az általában keletkezik, a perifériás nociceptorok szintjén. A kérdés, amire egyelőre nehéz válaszolni, a következőkben fogalmazható meg: „A crucial issue of producing pain relief at the level of the nocisensor remains whether it can be achieved solely through inactivation of the TRPV1 receptor or TRPV1 agonist-induced defunctionalization of the whole primary afferent neuron is requiredi” (Jancsó és mtsai., 2008).

Zárszó

A szegedi egyetemen folytatott kapszaicinkutatások teljeskörű és részletes bemutatása a jelen írás keretein belül természetesen nem volt lehetséges. Igyekeztem azokat a kutatásokat ismertetni, amelyeket nemzetközi szinten is ismernek és elismernek, és amelyek eredményeire a további kutatások is támaszkodhatnak. A mai kissé szenvtelen, talán túlzottan is a szcientometriai adatokra figyelő világban meg kell említeni, hogy az említett munkákra eddig több ezer alkalommal hivatkoztak.

Irodalom:

- CATERINA M.J., SCHUMACHER M.A., TOMINAGA M., ROSEN T.A., LEVINE J.D., JULIUS D.: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816–24. 1997.
- DUX M., SÁNTHA P., JANCSÓ G.: Capsaicin-sensitive neurogenic sensory vasodilatation in the dura mater of the rat. *J. Physiol.* 552: 859–867. 2003.
- FERDINANDY P., JANCSÓ G.: Capsaicin-Sensitive Sensory Nerves in Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury and Ischemic Stress Adaptation: Role of Nitric Oxide and Calcitonin Gene-Related Peptide. In: *Neurogenic Inflammation in Health and Disease* (G. Jancsó, ed.) 267–288. 2009.
- HÖGYES E.: Adatok a *Capsicum annuum* (paprika) alkatrészeinek élettani hatásához. *Értesítő a Kolozsvári Természettudományi Társulat Orvosi Szaküléséről* 2(7): 1877. december 7. [Orv. Hetil. 18: 181–188, 1878]
- JANCSÓ G., HÖKFELT T., LUNDBERG J.M., KIRALY E., HALÁSZ N., NILSSON G., TERENIUS L., REHFELD J., STEINBUSCH H., VERHOFS-TAD A., ELDE R., SAID S., BROWN M.: Immunohistochemical studies on the effect of capsaicin on spinal and medullary peptide and monoamine neurons using antisera to substance P, gastrin/CCK, somatostatin,

- VIP, enkephalin, neurotensin and 5-hydroxytryptamine. *J. Neurocytol.* 10: 963–80. 1981.
- JANCsó G., KATONA M., HORVÁTH V., SÁNTHA P., NAGY J.: Sensory nerves as modulators of cutaneous inflammatory reactions health and disease. In: *NeuroImmune Biology*, Vol. 8: *Neurogenic Inflammation in Health and Disease*, (Jancso G. ed.), Elsevier, Amsterdam, 3–36. 2009.
 - JANCsó G., KIRÁLY E.: Distribution of chemosensitive primary sensory afferents in the central nervous system of the rat. *J. Comp. Neurol.* 190: 781–92. 1980.
 - JANCsó G., KIRÁLY E.: Sensory neurotoxins: chemically induced selective destruction of primary sensory neurons. *Brain Res.* 210: 83–9. 1981.
 - JANCsó G., KIRÁLY E., JANCsó-GÁBOR A.: Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurones. *Nature* 270: 741–743. 1981.
 - JANCsó G., KNYIHÁR E.: Functional linkage between nociception and fluoride-resistant acid phosphatase activity in the Rolando substance. *Neurobiology* 5: 42–3. 1975
 - JANCsó G., KIRÁLY E., JANCsó-GÁBOR A.: Direct evidence for an axonal site of action of capsaicin. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 313: 91–4. 1980.
 - JANCsó G., DUX M., OSZLÁCS O., SÁNTHA P.: Activation of the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) channel opens the gate for pain relief. *Br. J. Pharmacol.* 155: 1139–1141. 2008.
 - JANCsó-GÁBOR A., SZOLCSÁNYI J., JANCsó N.: Stimulation and desensitization of the hypothalamic heat-sensitive structures by capsaicin in rats. *J. Physiol.* 208: 449–459. 1970.
 - JANCsó N.: *Speicherung, Stoffanreicherung im Retikuloendothel und in Niere*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1955.
 - JANCsó N.: Role of the nerve terminals in the mechanism of inflammatory reactions. *Bull. Millard Fillmore Hosp.* 7: 53–77. 1960.
 - JANCsó N.: Desenzitisation with capsaicin as a tool for studying the function of pain receptors. Proc. 3rd Int. Pharmac. Mtg, 1966. *Pharmacology of Pain* 9: 33–55. Pergamon, Oxford, 1968.
 - JESSELL T.M., IVERSEN L.L., CUELLO A.C.: Capsaicin-induced depletion of substance P from primary sensory neurones. *Brain Res.* 152: 183–188. 1978.
 - JOÓ F., SZOLCSÁNYI J., JANCsó-GÁBOR A.: Mitochondrial alterations in the spinal ganglion cells of the rat accompanying the long-lasting sensory disturbance induced by capsaicin. *Life Sci.* 8: 621–6. 1969.

- OBÁL F. JR, JANCSÓ G., JANCSÓ-GÁBOR A., OBÁL F.: Vasodilatation on preoptic heating in capsaicin-treated rats. *Experientia* 39: 221–223. 1983.
- PÓRSZÁSZ J., JANCSÓ N.: Studies on the action potentials of sensory nerves in animals desensitized with capsaicine. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 16: 299–306. 1959.
- SÁNTHA P., JANCSÓ G.: Transganglionic transport of cholera toxin by capsaicin-sensitive C-fibre afferents to the substantia gelatinosa of the spinal dorsal horn after peripheral nerve section. *Neuroscience* 116: 621–627. 2003.
- SÁNTHA P., OSZLÁCS O., DUX M., DOBOS I., JANCSÓ G.: Inhibition of glucosylceramide synthase reversibly decreases the capsaicin-induced activation and TRPV1 expression of cultured dorsal root ganglion neurons. *Pain* 150: 103–112. 2010.
- WOOLF C.J., SHORTLAND P., COGGESHALL R.: Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 355: 75–78. 1992.

Vázizomkutatások Szegeden

A szegedi vázizomzat-kutatások kezdetei a Szent-Györgyi iskola második évtizedében bontakoztak ki. A ma is folyó munkák így 75 éves múltra tekinthetnek vissza. A kutatás tárgya, az izom, már korábban bekerült az Orvos Vegytani Intézet laboratóriumaiba, hiszen a szöveti légzés, a fumársav-katalízis 1937-ben Nobel-díjjal jutalmazott kísérleti eredményei nagyrészt a galambok repüléséért felelős, erős oxidatív anyagcseréjű mellizom-vagdalékon születtek.

A múlt század negyvenes éveinek eleje számos szempontból sajátos, a kutatócsoportok természetes szakmai dinamikájától eltérő körülményeket hozott. A Nobel-díjas kutatásokban részt vett, tapasztalt, nemzetközi hírnévre szert tett szenior munkatársak, Banga Ilona, Straub F. Brunó, Laki Kálmán és mások, az ilyenkor szokásos kirajzás, saját munkacsoport, intézetalakítás vagy külföldi karrierépítés helyett a második világháború dermesztő közegében továbbra is együtt maradtak Szegeden, és hűen követték mesterük témaváltását. A háború minden korábbi tudományos kapcsolattartás, információcsere végletes korlátozását is jelentette, ami nem egy esetben párhuzamos felfedezésekhez vezetett, néhol prioritási vitákat is eredményezett (lásd Engelhardt és Ljubimova moszkvai, a Needham házaspár cambridge-i csoportjával). Ugyanakkor Magyarország, benne Szeged a lángba borult Európa közepén még mindig a béke szigetének számított. Wilfried Mommaerts, a származása miatt Hollandiából menekülni kényszerült kutató 1941–42-ben Szegeden a saját neve alatt publikált, és élvezte a kutatói mindennapok szabadságát és örömeit.

Szent-Györgyi Albert kutatásaiban mindig az élet nagy kérdéseit feszegette. Az izomműködés iránti érdeklődése is valójában a bioenergetika egyik fő kulcsjelensége, a kémiai energia mechanikai energiává alakulásának megértésére irányult. Közvetlen kihívásként a Kühne által már 1859-ben izolált, miozinnak nevezett fehérjeextraktum paradox viselkedése szolgált. Talán véletlen, kísérleti hiba vagy időzavar nyomán Banga Ilona a szokásos miozin-fehérje extrakció eljárását több órára megszakítani kényszerült. Az így nyert extraktum a gyors kivonással nyerhető folyékony oldat (miozin A) helyett gumyszerű rugalmas masszává állt össze. Ezt nevezték el miozin B-nek. A jelenség értelmezése egyik legszebb példája Szent-Györgyi klasszikus „látni, amit mindenki lát, és gondolni arra amire senki sem gondolt” kutatói öndefiníciójának.

Értelmezésük szerint a lassú extrakció nyomán nyert gumyszerű anyag a miozin tartós aktivált állapotát jelentette, amit egy másik fehérje jelenléte tart fenn. Ezt az aktiváló hatású fehérjét nevezték el aktinnak. A gyors, illetve

a lassú extrakció eredménye közti különbség megmagyarázható volt az izomban jelenlévő energiadonor ATP lebomlásával. Ez egyben a hullamerevség kialakulásának is magyarázatául szolgált. A miozin B ATP hozzáadásával miozin A formává volt alakítható. (Engelhardt és Ljubimova megfigyeléseinek részletei a miozin fehérje ATP-bontó enzimaktivitásáról csak a háború után jutottak el Szegedre Moszkvából.) (Engelhardt és Ljubimova 1939, Banga és Szent-Györgyi 1941, Mommaerts 1941, Straub 1942)



1. ábra. Szent-Györgyi Albert és az intézet munkatársai a negyvenes évek elején, elől jobbra Banga Ilona, háttérben Laki Kálmán és Straub F. Brunó.

Az aktin fehérje azonosítása, tiszta előállítása acetonos izomkivonatból és kémiai szerkezetének jellemzése sokunk szerint egy szerencsésebb földrajzi-történelmi közegben egy második Nobel-díjat is joggal eredményezhetett volna a szegedi iskolának. Az eredmények idegen nyelvű publikálása szerencsére így sem maradt el. Igaz, csak egy helyi kiadvány, a *Studies from the Institute of Medical Chemistry University Szeged* 1941-es, 1942-es és 1943-as köteteiben sorakoznak az izomkontrakció biokémiai alapjait feltáró mun-

kák. Szerzőként megjelennek Laki Kálmán, Gerendás Mihály, Erdős Tamás, valamint az intézet későbbi vezetője, Guba Ferenc is. A harmadik kötetben leírt, a miozin extrakciójához használt magas KCl tartalmú foszfát pufferigazi hungarikummá vált. „Guba–Straub solution” néven minden amerikai izomkutató laboratórium hűtőszekrényében üvegfeliratként olvasható volt még évtizedekkel később is. (Guba és Straub 1943.)

A kontrakcióban szerepet játszó két fő fehérje, illetve az ATP kémiai kölcsönhatásának máig érvényes, pontos leírása, majd e jelenségek ionérzékenységeinek vizsgálata alapján az izomkontrakció-mechanizmus modell megalkotására irányuló szegedi törekvések azonban nem tekinthetők igazán sikeresnek. A háború után megjelentetett összefoglaló tanulmány végén az erre irányuló próbálkozás az akto-miozin-ATP reakció kalcium-koncentrációváltozások iránti érzéketlenségének (valójában téves) megállapítása, és a fénymikroszkóppal is látható harántcsíkoltat tévesen műtermékként való leírása után, a kétféle fehérje komplexének összetekeredésével, meggyűrődésével próbálta magyarázni az izomkontrakció mechanikai jelenségét (Szent-Györgyi 1944).

A kérdés megválaszolásához, a csúszó filamentum modell megalkotásához az elektronmikroszkópia térhódítása, a két Huxley munkássága, valamint a kalcium érzékenyítő fehérje komplex (troponin–tropomiozin) felfedezése és működésének értelmezése ekkor még hiányzott (Huxley H.E. és Hanson 1954, Huxley A.F. 1957.)

1944 márciusa, Magyarország német megszállása után Szent-Györgyi Albert menekülni kényszerült. Legközelebb csak harminc év múlva, 1973-ban az MTA SZBK avatóünnepségére jött ismét Szegedre. Ezzel a szegedi izomkutató iskola első, legsikeresebb szakasza lezárult. Straub F. Brunó 1949-ig tanszékvezetőként Szegeden maradt, de mestere eltávozása után visszatért eredeti enzimológiai kutatásaihoz. A kor szelleme, körülményei amúgy sem kedveztek az elmélyült tudományos kutatások folytatásának.

A szegedi izomkutatások újabb fellendülését 1968-ban Guba Ferenc, az egykori Szent-Györgyi tanítvány tanszékvezetői kinevezése hozta el a közben önállósodott Biokémiai Intézet élére. Ő a Szegedtől távol töltött két évtizedben az izomkutatásokban áttörő jelentőségűvé vált elektronmikroszkópia egyik hazai vezető személyiségévé vált az MTA Kémiai Szerkezetvizsgáló Laboratóriuma élén. Legjelentősebb eredménye a vastag filamentumok vázfehérjéjének első felismerése és leírása volt fibrillin néven (Guba és mtsai. 1968). Mivel ezen eredmények is hazai Actában jelentek meg, nem kaptak elegendő nemzetközi visszhangot. Így történt meg, hogy csaknem 10 évvel később ugyanezt a fehérjét a japán Kozack Maruyama professzor újra felfedezte és leírta előbb connectin, majd titin néven (Maruyama és mtsai. 1976).



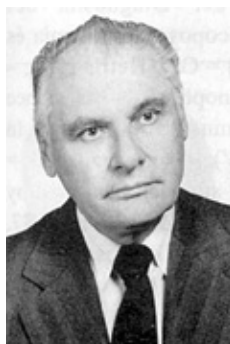
2. ábra. Kozack Maruyama professzor és Guba Ferenc professzor első találkozója Szegeden, 1996. (Háttérben Duda Ernő és Dux László.)

E sorok egyik szerzője (DL) 1972-ben, elsőéves medikusként csatlakozott a Guba Ferenc vezette intézethez. Az okát igazán nem ismerjük, de mindenképpen sajnálatosnak tartjuk, hogy a fibrillin téma kutatása 1968 után már nem folytatódott Szegeden. Guba professzor vezetése alatt így a Biokémiai Intézet kutatásai az izom funkcionális állapotváltozásainak hatásait tanulmányozták a kor lehetőségeinek megfelelően, elsősorban a fehérjék szintjén. Számos eredmény született az immobilizált, feszített vázizmok miozin-, foszfolipid-összetételének, proteáz-aktivitásának alakulásáról, ultrastrukturális szerkezetváltozásairól, az INTERKOZMOSZ program keretében az ürrepüléshez kapcsolódó mikrogravitációs környezet izomhatásairól. Ezen munkákban Takács Ödön, Sohár István, Jakab Györgyi, Gubáné Mészáros Magda, Török Attila játszottak szerepet.

A Szent-Györgyi iskola szellemi örökségének egy másik ágát mentette át Huszák István professzor a Neurológiai és Pszichiátriai Klinika igazgatója. Közvetlen szerepe az izomkutatásokban nem ismert, inkább a biológiai oxidáció, a C-vitamin, valamint a mellékvesevelő vizsgálata terén működtek együtt. Két tanítványa, Heiner Lajos és Domonkos Jenő professzorok azonban a szegedi izomkutatások kiemelkedő egyéniségeivé váltak.



3. ábra.
Prof. Huszák István



4. ábra.
Prof. Domonkos Jenő

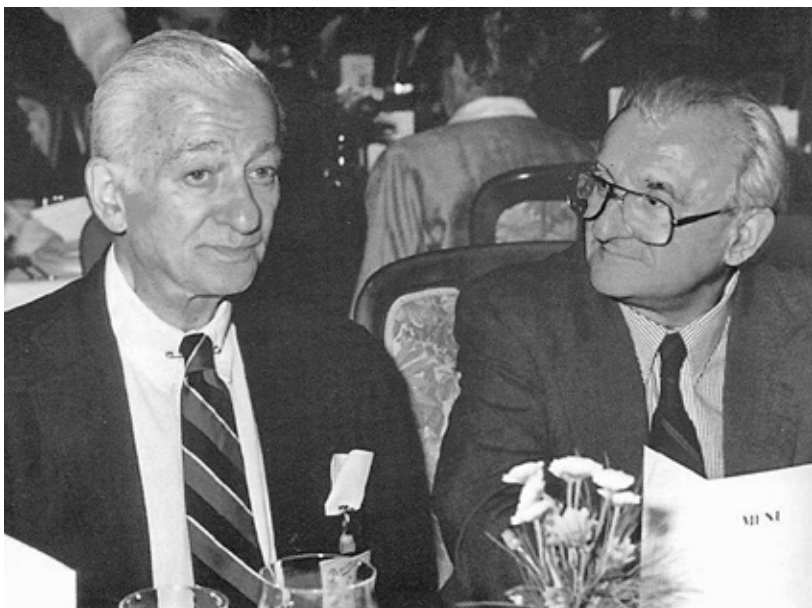


5. ábra.
Prof. Heiner Lajos

Domonkos Jenő az izomrost-típusok anyagcsere-eltéréseinek egyik első leírójaként klasszikus munkákat közölt a vörös és fehér izmok eltérő tejsav, piroszőlőssav metabolizmusáról (Domonkos 1961).

Heiner professzor és felesége, Mazareán Hortenzia, e sorok egyik szerzőjének (DL) diákkörös témavezetője a Biokémiai Intézetben, egyes izombetegségek biokémiai hátterét kutatták. Így módunk volt a 2,4 diklór-fenoxiacetát által kiváltott miotóniás reakció anyagcsere- és kalciumforgalom változásait megismerni, egyúttal a neuromuszkuláris betegségek modern patobiokémiai megközelítéséből, a rosttípusok eltérő viselkedéséből tapasztalatokat szerezni.

Az izomkontrakció kalciumszabályozására vonatkozó ismeretek viszonylag későn, a múlt század hatvanas-hetvenes éveiben nyertek általános elfogadást. Ebben úttörő szerepe volt Szent-Györgyi Albert japán tisztelőjének és követőjének, Setsuro Ebashi professzornak. Az ő nevéhez fűződik az ATPfüggő kalcium-felvétel, azaz a szarkoplazmatikus retikulum kalcium ATPáz enzimaktivitás leírása (Ebashi 1961). A kontrakció-relaxáció kalciumérzékenységet közvetítő troponin komplex azonosítása és működésének értelmezése egy másik Szent-Györgyi tanítvány, Gergely János nevéhez fűződik (Potter és Gergely 1975). Rövid ideig dolgoztak csak együtt Budapesten, majd 1947-ben ő is az Egyesült Államokba távozott, ahol a bostoni Biomedical Research Institute vezető izomkutatója lett. Hatása a szegedi izomkutatások folytatására kalandos módon, közvetve nyilvánult meg azáltal, hogy az 1956 végén Szegedről menekülni kényszerült Martonosi Antal az ő segítségével jutott Amerikába és kapott kutatói állást Bostonban, ahol két évtized alatt a világ vezető szarkoplazmatikus retikulum kutatói közé emelkedett.

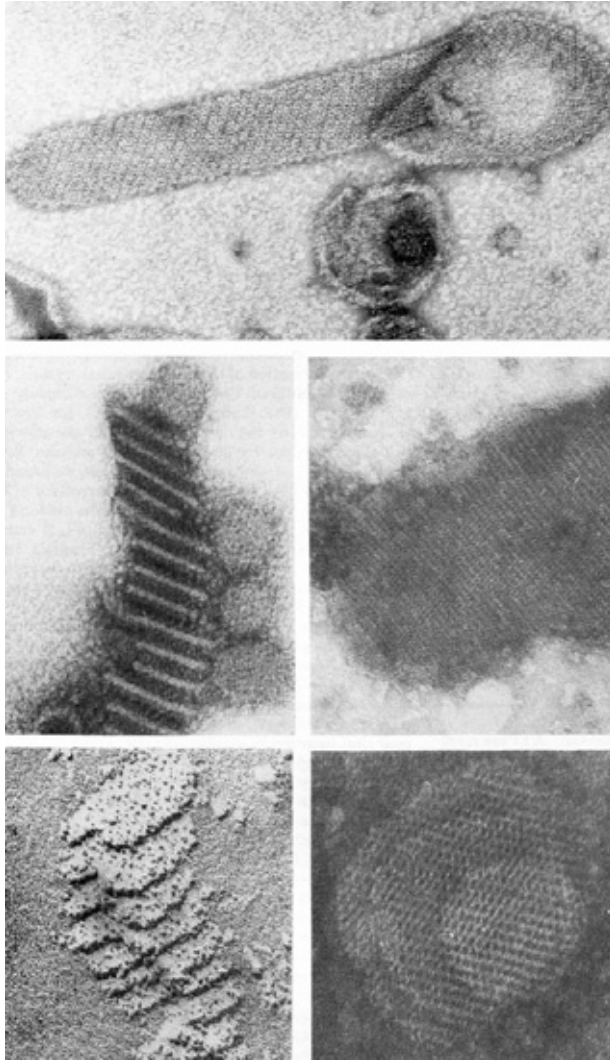


6. ábra. Gergely János és Martonosi Antal professzorok Szegeden, 1993.

E sorok egyik szerzője (DL) 1983-ban lehetőséget kapott arra, hogy vendégkutatóként Martonosi professzor laboratóriumában dolgozzon Syracuse-ban. Ezen tanulmányút és a belőle kinőtt közel tizenöt éves együttműködés eredményeként hoztuk létre a szarkoplazmatikus retikulum kalcium ATPáz enzim konformáció specifikus kristályait, feltártuk a kristályosított enzim legfontosabb szerkezeti, funkcionális jellemzőit (Dux és Martonosi 1983, Dux és mtsai. 1985, 1987). Ez volt a világon az első kristályos formában stabilizált, kationtranszportáló ATPáz enzim. Az integráns membránfehérjék kristályosítása komoly szakmai kihívást jelentett akkor, és jelent még ma is. (Deisenhofer, Huber és Michel 1989-ben kaptak kémiai Nobel-díjat az első integráns membránfehérje-kristályok, a bakteriorodopszin, illetve a fotoszintetikus reakciócentrum előállításáért és jellemzéséért.)

Az 1983-ban elindított együttműködés a következő csaknem 15 évben az egyik legeredményesebb magyar–amerikai tudományos programmá vált. Számos magyar kutató kapott lehetőséget ennek keretében szakmai karrierjének elindítására vagy továbbfejlesztésére. (Debrecenből Varga Sándor, Papp Sándor, Jóna István, Keresztes Tamás, Budapestről Végh Miklós, Csermely Péter, Müllner Nándor, Szegedről Molnár Elek.) A kalcium ATPáz enzim elsődleges szekvenciáját 1985-ben közzétették kanadai és dán kutatók. Az enzim háromdimenziós folding modelljének megalkotásához keretet adtak a kris-

tályos enzimről nyert szerkezeti adataink (Brandl és mtsai. 1986). Martonosi Antal a Szent-Györgyi Albert vendégprofesszori cím első kitüntetettjeként oktatott és kutató intézetünkben az 1994–95. tanévben.



7. ábra. A szarkoplazmatikus retikulum Kkalcium-ATPáz enzim két, illetve háromdimenziós kristályai (Dux és Martonosi 1983, Dux és munkatársai 1985, 1987).

A kristályosított szarkoplazmatikus retikulum alcium ATPáz enzim nagyfelbontású szerkezetét végül a Tokyo University kutatója, Chikashi Toyoshima oldotta meg 2002-ben (Toyoshima és Nomura 2002).



8. ábra. Chikashi Toyoshima a szarkoplazmatikus retikulum kalcium-ATPáz nagyfelbontású szerkezetének megoldója, mellette Dux László, Tokio 2004.

A szarkoplazmatikus retikulum kalcium ATPáz enzim szerkezete és működése terén szerzett tapasztalatok hasznosítására e sorok egyik szerzője (DL) 1988 és 1990 között Humboldt-ösztöndíjasként együttműködést alakított ki az izomplaszticitás világszerte elismert vezető kutatójával, Dirk Pette professzorral. Konstanzi laboratóriumában a tartósan lassú frekvenciával ingerelt gyors vázizmok kalciumforgalmában bekövetkező változásokat vizsgáltuk. Ezek a munkák megalapozták később az izomszöveti génexpresszió kalciumfüggő szabályozására irányuló úttörő vizsgálatokat is.



9. ábra. Dirk Pette professzor és Dux László Humboldtösztöndíjas, Konstanz 1989.

Nagyfelbontású fehérjeszerkezet-vizsgálatokra a múlt század nyolcvanas, kilencvenes éveiben sem Szegeden, sem egész Magyarországon nem voltak adottak a lehetőségek. Emiatt a szegedi izomkutatások továbbéltetése érdekében azokat más, a gyakorlati orvostudományhoz közelebb vivő, a rendelkezésre álló technikákkal is sikeresen művelhető területekre kellett átvizszelni. (Késői elégtételként e sorok egyik szerzője (DL) felsőoktatásért és tudománypolitikáért felelős helyettes államtitkárként személyesen avathatta fel 2011-ben az első komoly hazai fehérje-kristályosító és szerkezetvizsgáló egységet a Budapesti Műszaki Egyetemen.)

A kényszerű témaváltás megalapozására együttműködést alakítottunk ki a gyermekkori neuromuszkuláris betegségek kutatásának és kezelésének világszerte meghatározó egyéniségével, Victor Dubowitz professzorral. 1990 és 1992 között e sorok egyik szerzője (DL) koordinálhatta az X-kromoszómához kötött, izomdisztrófiás golden retriever kutya tenyészetén indított alap- és alkalmazott kutatásokat, sejt-, illetve génterápiás próbálkozásokat a londoni Hammersmith Hospital és a Cornell University, Ithaca együttműködésében. A kutyák izombetegsége mind geno-, mind fenotípus szempontjából az emberi Duchenne-izomdisztrófia megfelelő állatmodelljének bizonyult.



10. ábra. Victor Dubowitz professzor a World Muscle Society 2003. évi kongresszusának megnyitóján Szegeden (háttérben Dékány Imre, Dux László).

A legfontosabb kutatási eredmények a disztrófiás izmok regenerációs képességének megállapítása terén születtek. Az ekkor alkalmazott, az ausztráliai tigriskígyó (*Notechis scutatus*) mérgeivel kiváltott, standardizált, nekrozist követő regenerációs folyamat később Szegeden patkány-, illetve egérmodellel is beállításra és széleskörű alkalmazásra került.

1993-tól ismét az izomkutatások váltak az intézet elsősorú kutatási területévé. E sorok egyik szerzőjének (DL) tanszékvezetői kinevezését követően ekkor került az Intézetbe a Farmakológiai Intézet kiváló fiatal szívizom kutatója, Ferdinandi Péter. (Az ő és munkatársai eredményeiről e kötet másik fejezete ad bemutatást.)

A külföldről hazatérő, korábban *Drosophila*-kutató Zádor Ernő ekkor kapcsolódott be az intézetben folyó vázizomzat-kutatásokba. Ehhez jelentős segítséget nyújtottak a Leuveni Katolikus Egyetem Élettani Laboratóriumában Frank Wuytacknál tett tanulmányutak. E sorok egyik szerzőjének (DL) korábbi kapcsolata, és a SERCA-izoformák iránti közös érdeklődése révén Wuytack professzor 1995-ben Magyarországra látogatott, és részt vett a Gárdos György tiszteletére rendezett membrán transzport FEBS-kurzuson. Ekkor ismerkedett meg Zádor Ernővel, mely kapcsolatból további 11 éves sikeres magyar–flamand együttműködés alakult ki. Ezek kezdetben a SERCA-izoformák expressziójának változásait vizsgálták regenerációban, majd a regeneráció során a miogenikus reguláló faktorok szerepét tisztázták. Számos diákkörös és PhD-hallgató, köztük a sorok másik szerzőjének, Mandler Lucának tudományos karrierje is ezen látogatások során került megalapozásra.



11. ábra. Zádor Ernő és Frank Wuytack, Leuven 1998.

A kutyákon Londonban és Ithacában korábban kidolgozott vázizom-regenerációs modellt sikerült patkány soleusizmára adaptálni. Ez oly módon történt, hogy a notexin nevű toxint tartalmazó kígyóméreg beinjektálásával teljes mértékben elrontották az izomrostokat, majd hematoxin-eozin festéssel követték a regeneráció menetét. Úgy látszott, hogy a soleus négy hét alatt rege-

nerálódott, azaz az eredetivel azonos átmérőjű rostokat hozott létre. Az első kérdés, amit megválasztak, hogy mikor kezdődik a sejtosztódás a regenerálódó izomban. Ennek kiderítésére bróm-deoxiuridint (BrdU), egy mesterséges nukleotidot injektáltak a regenerálódó izomba, és naponta ellenőrizték a BrdU beépülését az osztódó sejtek magi DNS-ébe. Érdekes módon a legmagasabb BrdU-beépülés a regeneráció harmadik napján történt, de jelentős emelkedés volt a hetedik napon is, utána azonban már nem lehetett követni a jelet. Ezután került sor annak megállapítására, hogy mikor történik meg a regenerálódó rostok újrabeidegzése. Ehhez a motoros véglemezekben található acetilkolinesteráz enzim hisztokémiai festését alkalmazták. A motoros véglemezek kisebb előformái már a regeneráció ötödik napján nagy számban megjelentek, és a hetedik napon az emlősvázizomra jellemző, egy rost–egy motoros véglemez aránynak megfelelően alakultak. A következő kérdés az volt, hogy mikortól tekinthető izomnak a regenerálódó izom? Izomspecifikus dezmin immunofestéssel kimutatták, hogy a mioblasztok már a harmadik napon nagy számban megjelennek, és a miotubulusok a negyedik napon dominálják a regenerálódó soleus keresztmetszetét. Az eredmények azt mutatták, hogy a SERCA mRNS izoformák nagyjából megismétlik az izomdifferenciáció során várható kifejeződési mintázatot (Zádor és mtsai. 1996). Ez összhangban volt az izomregeneráció morfológiai és differenciációs változásaival. A kísérlet igazolta a SERCA-transzkriptek szövet- és fejlődésspecifikus splicingját is. Először a neonatális izomra jellemző SERCA1b mRNS fejeződött ki, utána az ugyanazon gén gyors felnőtt izomra jellemző splicing variánsa, a SERCA1a mRNS, majd a lassú izomra specifikus SERCA2a mRNS következett, lévén a regenerálódott soleus túlnyomórészt lassú-oxidatív izom. Immunhisztokémiai és immunoblot módszerrel kimutatták, hogy a regenerálódó izom rostjai eleinte egyaránt kifejeznek gyors SERCA1a, illetve lassú SERCA2a pumpát, és ezek később különülnek el a gyors és lassú izomrostokban. A lassú, illetve a gyors SERCA-izoformák kifejeződése párhuzamosan történt a megfelelő miozin izoformák kifejeződésével az izomrostokban, így felvetődött, hogy közösen szabályozódnak-e. Kiderítették, hogy a SERCA2a a denervált regenerálódó izomban is kifejeződik (Zádor és Wuytack 2003). Sőt, a lassú beidegződést közvetítő, és ezáltal a lassú miozin kifejeződését szabályozó Ras gátlásakor is jelen van. Mindez bizonyította, hogy a lassú összehúzódnásban és elernyedésben fontos miozin nehéz lánc 1 és SERCA2a a regeneráció során külön-külön szabályozódnak.

A miogenikus differenciálódást reguláló transzkripció faktorok felfedezése és karakterizálása az 1990-es évek elején kezdődött, melyek jelentős szerepet játszhattak az izomregenerációban is. A csoport a regenerálódó lassú

típusú soleus mellett a gyors extensor digitorum longus (EDL) izom vizsgálatát is elvégezte. A miogenikus reguláló faktorok (MRF-ek) transzkript szinten lényegében a vázizom miogenezis során leírt sorrendben fejeződtek ki, és nem volt számottevő a kétféle izomtípusra utaló különbség a soleus- és EDL-regeneráció között (Mendler és mtsai. 1998). Mivel ezen faktorok funkcionális jelentőségét korábban a génkiütött egerek magzati miogenezisében igazolták, érdekes volt, hogy vajon nélkülözhetőek-e a regenerációban avagy sem. A csoport tevékenysége során először alkalmazott manipulációt a MyoD nevű korai miogenikus faktor antiszenz oligonukleotidjának beinjektálásával. A tiolált oligókat Bottka Sándor, az MTA SZBK Növénybiológiai Intézetének főmunkatársa készítette. A MyoD átmeneti antiszenz gátlása csökkentette a transzkripció faktor kifejeződését, és késleltette az izomregeneráció korai lépéseit, mint pl. a dezmin kifejeződését, illetve a miotubulusok és a kezdeti beidegzés kialakulását. Ez volt az első in vivo kísérlet, amelyben egy miogenikus faktor jelentőségét vad típusú genetikai háttérben is igazolták (Zádor és mtsai. 2002).

A miosztatin nevű, izomnövekedést gátló faktor izomspecifikus kifejeződést és drámai változásokat mutatott a regeneráció során. A sejt kultúrabeli kifejeződése azt mutatta, hogy nem társítható a miotubulus kialakuláshoz, és nem előfeltétele a beidegzés. Egy másik szekretált faktor, a TNF- α nevű pre-inflamációs citokin a receptoraival együtt elsősorban az izomnekrózishoz társult, azonban, bár csökkent a szintje, végigkísérte a regenerációt, és elsősorban nem izomsejtek, hanem fehérvérsejtek fejezték ki (Mendler és mtsai. 2000, Zádor és mtsai. 2001). A csoport további kutatásai során többek között vizsgálta a calcineurin szabályozó szerepét, illetve a neonatális SERCA1b modulálásának következményeit is a regeneráció során (Zádor és mtsai. 2007, 2008, 2011). A regenerálódó izom transzfektálása idegen géneket kifejező plazmidokkal szabadalom alapja lett.

Mendler Luca az izomadaptáció területén folytatta munkáját, melyek a miosztatin vázizomban betöltött szerepének további vizsgálatára, illetve az idegsérüléseket követő izomregeneráció hatékonyságának vizsgálatára irányultak. Megállapították, hogy az androgének erőteljesen, negatívan regulálják a miosztatin expresszióját, és ezzel az androgének izomra kifejtett hatásának egy új útvonalát írták le (Mendler és mtsai. 2007). Az izomregeneráció idegsérülést követő reinnerváció hatására bekövetkező esetleges változásai a klinikumban is érdeklődésre tarthatnak számot, hiszen nem teljesen tisztázott a háttere annak, hogy traumás idegsérüléseket követően a reinnerválódott izmok funkciója miért marad többnyire károsodott. Pintér Sándorral, a Traumatológia Klinika kutatójával több éves együttműködés keretében vizsgálták

a patkány soleusizom regenerációs hatékonyságát hátsó végtagi denervációt, majd reinnervációt követően, és megállapították, hogy az izmok regenerációs kapacitása csökkent (Mendler és mtsai. 2008).

2003-ban kezdődött egy hosszú távú kutatási együttműködés Kiss Ibolya és Deák Ferenc munkacsoportjával, az extracelluláris mátrix elismert kutatóival, az SZBK Biokémiai Intézetéből, az általuk leírt adaptor protein, a matrilin-2 szerepét illetően. Mivel a matrilin-2 a vázizomban is expresszálódott, felmerült a kérdés, hogy vajon az izomregenerációban/izomdifferenciációban is szerepet játszik-e. Ennek vizsgálata során számos új mechanizmus tisztázódott, melyek révén a matrilin-2 az izom differenciációját elősegíti (Deák és mtsai. 2014).

Ezen munkák során az intézethez csatlakozó Keller-Pintér Anikó munkáinak célja a transzmembrán proteoglikán szindekánok, elsősorban a szindekán-4 szerepének vizsgálata volt pl. a citokinézis során. A szindekán-4 ismert markere az izomban alvó állapotban lévő, de izomkárosodáskor aktiválódni képes, és a regenerációban döntő szerepet játszó szatellita sejteknek, így a szindekán-4-gyel kapcsolatos témakör bevonása az izomdifferenciós kutatásokba célszerű irányvonalnak látszik.

2007-ben Mendler Luca felvette a kapcsolatot Thomas Braun professzorral, a bad nauheim-i Max Planck Intézet vezetőjével, aki korábban meghatározó szerepet játszott a az izomspecifikus transzkripció faktorok (MRF: miogenikus reguláló faktorok) felfedezésében. Mivel munkacsoportja szívspecifikus miosztatin-mutáns egérvonalakat hozott létre, amelyek részletes analízisre vártak, érdekes feladatnak és komoly kihívásnak tűnt a miosztatin szerepét nemcsak az izomban, hanem a szívben is tovább kutatni. Így 2008 elejétől Mendler Luca Max Planckösztöndíjjal 20 hónapot töltött Thomas Braun kutatócsoportjában, ahol leírta a felnőtt egerekben létrehozott szívspecifikus miosztatin-, IGF-I-, és miosztatin/IGF-I dupla mutánsok szívének fenotípusát. A miosztatin-, illetve a miosztatin/IGF-I dupla mutánsok súlyos kardiomiopátiát mutattak a mutáció indukcióját követő 10 napon belül, amely hosszabb távon részlegesen kompenzálódott. Nyilvánvalóvá vált, hogy a miosztatin a szívben meghatározó fiziológias szerepet játszik, szabályozza a szív oxidatív anyagcseréjét a kedvezőtlen glikolitikus reakcióutak rovására, és gátolja a szívhipertrófiát (Biesemann és mtsai. 2014). Ezek a megállapítások a legelső a szakirodalomban, amelyek nem patológias szerepet társítanak a miosztatinhoz a szív vonatkozásában, és alapvetően változtatják meg a jelenleg elfogadott szemléletet.

Mendler Luca hazatérését követően a kutatások leginkább a miosztatin izomra kifejtett hatásmechanizmusának felderítésére irányultak. 2010-ben

Müller Géza révén a Biokémiai Intézetbe került a természetes miosztatin mutációt hordozó, és hosszú szelekcióval és beltenyésztéssel létrehozott ún. *Compact*-egérvonal. A *Compact*-egerek a miosztatin génkiütött egerekhez hasonlóan hipermuszkuláris fenotípust mutatnak, de a háttérben álló, a miosztatin hatáselmaradását okozó mechanizmusok még kevésbé ismertek. Ezek analízisét a 2011-ben csatlakozó két PhD-hallgató, Kocsis Tamás és Baán Júlia, valamint számos TDK-hallgató segítségével kezdte meg a csoport. Kiderült, hogy a *Compact*-egerek megnövekedett izmainak rostösszetétele és anyagcseréje is glikolitikus irányba tolódott (Baán és mtsai. 2013, Kocsis és mtsai. 2014), melynek mechanizmusa jelenlegi vizsgálatok célpontja. Mivel a *Compact*-egérvonal a Debreceni Egyetem Orvostudományi Karának Élettani Intézetében is helyet kapott, jelenleg is aktív kooperáció kezdődött Csernoch László professzor munkacsoportjával, akik elsősorban a mutáns izmok fiziológiás funkcióit, illetve a kalcium-anyagcsere jellemzőit, esetleges változásait térképezik fel, mely további információkkal szolgálhat a miosztatin hatás-mechanizmusával kapcsolatban.

A miosztatin és IGF-I útvonalak egymásra hatásának és összjátékának vizsgálata tovább zajlik az intézetben Thomas Braun munkacsoportjával való kooperációban. A miosztatin hatásmechanizmusának, valamint a vele együtt-, illetve ellentétesen ható partnereinek felderítése klinikai szempontból is kiemelt jelentőségű, hiszen célpontul szolgálhatnak nemcsak számos izomvesztéssel járó betegségben, illetve az öregedés kapcsán, hanem a szívben betöltött fiziológiás funkciója alapján szívbetegségek terápiájában is.

Szükségszerűen nem hiánytalan összefoglalónk igyekezett képet adni a vázizom biokémiai kutatások részben vagy egészben Szegeden az elmúlt hetvenöt évben íródott fejezeteiről. Külön szeretnénk köszönetet mondani Zádor Ernőnek a regenerációval kapcsolatos kutatások összefoglalásában és megírásában nyújtott segítségéért. Reméljük, az olvasó megérezhette belőle a Szent- Györgyi-iskola, az innen kinőtt, tréfás nevén „magyar izommaffia” máig ható szellemi, emberi közösségépítő és megtartó kisugárzását. Kívánjuk, hogy tanítványaink, utódaink további fejezetekkel járuljanak hozzá ezen terület kutatásaihoz Szegeden.

Irodalom:

- ENGELHARDT W.A., LJUBIMOVA M.N.: Myosine and adenosin-triphosphatase. *Nature* 144: 669. 1939.
- BANGA I., SZENT-GYÖRGYI A.: Preparation and properties of myosin A and B. *Studies from the Inst. Med. Chem. Univ. Szeged* 1: 5–15. 1941.
- STRAUB F. B.: Actin. *Studies from the Inst. Med. Chem. Univ. Szeged* 2: 3–15. 1942.
- MOMMAERTS W.H.F.M.: Quantitative studies on some effects of adenosyltriphosphate on myosin B. *Studies form the Inst. Med. Chem. Univ. Szeged* 1: 37–42. 1941.
- GUBA F., STRAUB F.B.: Extraction of myosin. *Studies form the Inst. Med. Chem. Univ. Szeged* 3: 46–48. 1943.
- SZENT-GYÖRGYI A.: Studies on muscle from the Institute of Medical Chemistry, University of Szeged 1944. *Acta Physiol. Scand.* 9. Suppl. XXV. 1945.
- HUXLEY H.E., HANSON J.: Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature* 173: 973–76. 1954.
- HUXLEY A.F.: Muscle structure and theories of contraction. *Prog. Biophys. Biochem. Chem.*,7: 255–318. 1957.
- GUBA F., HARSÁNYI V., VAJDA E.: Ultrastructure of myofibrils after selective protein extraction. *Acta Biochem. et Biophys. Acad. Sci. Hung.* 3: 433–440. 1968.
- MARUYAMA K., NONOMURA Y., NATORI R.: New elastic protein from muscle. *Nature* 262: 58–60. 1976.
- DOMONKOS J.: The metabolism of the tonic and tetanic muscles I. Glycolytic metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.* 95: 138–143. 1961.
- EBASHI S.: The role of „relaxing factor” in contraction-relaxation cycle of muscle. *Progr. Theor. Phys.* 17: 35–40. 1961.
- POTTER J.D., GERGELY J.: The calcium and magnesium binding sites on troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase. *J. Biol. Chem.* 250: 4628–4633. 1975.
- DUX L., MARTONOSI A.: Two-dimensional arrays of proteins in sarcoplasmic reticulum and purified Ca-ATPase vesicles treated with vanadate. *J. Biol. Chem.* 258: 2599–2603. 1983.
- DUX L., TAYLOR K.A., TING-BEALL H.P., MARTONOSI A.: Crystallization of the Ca-ATPase of sarcoplasmic reticulum by calcium and lanthanide ions. *J. Biol. Chem.* 260: 11730–11743. 1985.

- DUX L., PIKULA S., MÜLLNER N., MARTONOSI A.: Crystallization of Ca-ATPase in detergent solubilized sarcoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 262: 6439–6442. 1987.
- BRANDL CH. J., GREEN N.M., KORCZAK B., Mac Lennan D.H.: Two Ca-ATPase genes: homologies and mechanistic implications of deduced amino acid sequences. *Cell* 44: 597–607. 1986.
- TOYOSHIMA C., NOMURA H.: Structural changes in the calcium pump accompanying the dissociation of calcium. *Nature* 418: 605–611. 2002.
- ZÁDOR E., MENDLER L., VERHEYEN M., DUX L., WUYTACK F.: Changes in mRNA levels of the sarcoplasmic/endoplasmic-reticulum Ca-ATPase isoforms in the rat soleus muscle regenerating from notexin induced necrosis. *Biochem. J.* 320: 107–113. 1996.
- MENDLER L., ZÁDOR E., DUX L., WUYTACK F.: mRNA levels of myogenic regulatory factors in rat slow and fast muscles regenerating from notexin-induced necrosis. *Neuromusc. Disorders* 8: 533–541. 1998.
- MENDLER L., ZÁDOR E., VERHEYEN M., DUX L., WUYTACK F.: Myostatin levels in regenerating rat muscles and in myogenic cell cultures. *J. Muscle Res. and Cell Motility* 21: 551–563. 2000.
- MENDLER L. BAKA ZS., KOVÁCS-SIMON A., DUX L.: Androgens negatively regulate myostatin expression in an androgen-dependent skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 361: 237–242. 2007.
- MENDLER L., PINTÉR S., KIRICSI M., BAKA ZS. DUX L.: Regeneration of reinnervated rat soleus muscle is accompanied by fiber transition toward a faster phenotype. *J. Histochem. Cytochem.* 56: 111–123. 2008.
- DEÁK F., MÁTÉS L., KORPOS É., ZVARA Á., SZÉNÁSI T., KIRICSI M., MENDLER L., KELLER-PINTÉR A., ÓZSVÁRI B., JUHÁSZ H., SOROKIN L., DUX L., MERMOD N., PUSKÁS L.G., KISS I.: Extracellular matrilin-2 deposition control the myogenic program timing during muscle regeneration. *J. Cell Sci.* 127: 3240–3256. 2014.
- BIESEMAN N., MENDLER L., WIETELMANN A., HERMANN S., SCHAEFERS M., KRÜGER M., BOETTGER T., BORCHARDT T., BRAUN T.: Myostatin regulates energy homeostasis in the heart and prevents heart failure. *Circ. Res.* 115: 296–310. 2014.

MÁNDI YVETTE

Az orvosi mikrobiológiai- immunológiai kutatás és oktatás története az Általános Orvostudományi Karon

Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

Az orvosi mikrobiológia mint tudományág és mint egyetemi tantárgy megalapozása a Szegedi Tudományegyetemen egyértelműen Ivánovics György akadémikus professzor nevéhez fűződik, aki nemcsak a hazai mikrobiológia emblemikus alakja, hanem nemzetközileg is elismert tudós (1. ábra).



1. ábra. Prof. Ivánovics György akadémikus,
a Szegedi Tudományegyetem első mikrobiológus professzora.

1940 októberében Szegeden megalakult a Magyar Királyi (Horthy Miklós) Tudományegyetem, ennek Orvosi Karán az Általános Kórtani és Bakteriológiai Intézet, melynek későbbi neve a Szegedi Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézete.

Ivánovics György 1904. június 11-én született Budapesten. Tanulmányait a Pázmány Péter Tudományegyetemen folytatta, ahol 1928-ban kapott orvosi diplomát. 1929-ben Szegedre költözött, az egyetemi Közegészségtani Intézetben tanársegéd. 1937-től 1940-ig adjunktus. Egyetemi munkája mellett megszervezte és vezette 1940-ig az Országos Közegészségügyi Intézet szegedi állomását. 1940. november 1-jén a Szegedi Tudományegyetem Kórtani és Bakteriológiai Tanszékére (ez a későbbi Szegedi Orvostudományi Egyetem Mikrobiológiai Intézet) rendkívüli egyetemi tanárrá nevezik ki, majd 1943. nov. 15-től egyetemi tanár. A Mikrobiológiai Intézetet 1974-ig, nyugállományba vonulásáig vezette, és nemcsak vezette, de fel is vezette a kor kívánalmainak megfelelő európai színvonalra. Ivánovics professzor pályájának ívelése olyan „hősi” korszakában indult az egyetemnek, mely professzorai között tudhatta Szent-Györgyi Albert Nobel-díjas tudóst, az egyetem első rektorát (2. ábra). Nyugalomba vonulása után sem hagyott fel addigi eredményes munkájának folytatásával, az intézet tudományos tanácsadója maradt.



2. ábra. Ivánovics György (jobb oldalon)
egy egyetemi rendezvényen 1941-ben.
Középen Szent-Györgyi Albert,
mellette jobbra Ivánovics György felesége).

Munkásságát az egész világon elismerték, nagyra becsülték. Nemcsak a mikrobiológia területén alkotott, hanem a genetika és a biokémia birodalmában is kamatoztatta széleskörű tudását. Elsősorban bakteriológusnak vallotta magát. Munkacsoportja először állította elő a *Bacillus anthracis* tokanyagot tiszta formában, Bruckner Győző professzorral együttműködve, kimutatva a glutaminsav D-izomerjét. Akkor még nem volt ismert, hogy a D-aminosav előfordul a természetben. Ezek az eredmények külföldön is nagy visszhangot váltottak ki.

Kísérleteket végzett a szulfonamidok antibakteriális hatásmódjának tisztázása végett. A Chinoin Vegyészeti Gyár munkatársaival együttműködve végzett kutatások gyakorlati eredménye az Ultraseptyl forgalomba hozatala volt. A szalicilátok antibakteriális hatását ismertető közleményeinek jelentős nemzetközi visszhangja volt.

A B₁₂-vitamin előállításával és értékmérésével kapcsolatos vizsgálatai hozzájárultak ahhoz, hogy a szocialista országok közül először hazánkban gyártottak nagy mennyiségben és jelentős tisztaságban B₁₂-vitamint. A *Bacillus subtilis* esetében elsőnek írt le porfirinmutánsokat. Munkatársaival meghatározta a porfirinszintézisben szerepet játszó néhány gén helyét a baktérium kromoszómáján. Felfedezte a *B. megaterium* által termelt bakterocint, a megacint.

Hihetetlen affinitása, érzéke volt minden új tudományos téma befogadására, és az azzal kapcsolatos munkák elindítására. Modern, elektronmikroszkópos technikákat vezetett be a bakteriofágok tanulmányozására. Első volt az országban, aki az ötvenes évek elején szövettenyésztési eljárásokat honosított meg, és ezzel nagymértékben hozzájárult a hazai virológia fejlesztéséhez.

Több könyve, tankönyve, 220 közleménye jelent meg. Nemcsak kutatóként volt kiváló, hanem jól oktatott, iskolát teremtett, sőt nevelt is.

A Magyar Tudományos Akadémiának 1946-tól levelező, 1955-től rendes tagja volt. A Magyar Mikrobiológusok Társaságának elnöki tisztségét töltötte be, tagja volt a Tudományos Minősítő Bizottságnak, a Szegedi Akadémiai Bizottság vezetőségének, a Magyar Élettani Társaságnak, a Magyar Kémikusok Egyesületének, illetve az Angol, a Kanadai és a Francia Mikrobiológiai Társaságnak. Éveken át a Természettudományi Ismeretterjesztő Társulat Csongrád megyei orvosi szakosztályának elnöke volt.

Briliáns kutatói tehetségének eredményeit, szorgalmas, kitartó munkáját kitüntetések sorozata bizonyítja. Kossuth-díjat kapott kétszer, 1948-ban és 1952-ben. Háromszor tüntették ki Munka Érdemrenddel (1954-ben ezüst, 1964-ben és 1971-ben arany fokozat). 1963-ban Semmelweis-, 1971-ben Hetényi Gyula-, ill. 1973-ban Jancsó Miklós-émlékérmeket kapott.

1972-ben a glasgow-i egyetem díszdoktorává avatták, amely címmel ebben az időben nagyon kevesen dicsekedhettek. Azon kevés magyar kutatók közé tartozott, akit mind a kelet-európai, mind a nyugat-európai, ill. amerikai híres kutatók szakmailag elismert partnernek tartottak, közleményeire hivatkoztak, és szívesen látták vendégül tanulmányutakon, szakmai találkozókön. Sőt, ő is fogadott külföldi, kelet- és nyugat-európai szakembereket a szegedi Mikrobiológiai Intézetében. 1934-ben az Amerikai Egyesült Államokban Rockefeller-ösztöndíjjal, 1954-ben Svédországban, 1960-ban ismét az Egyesült Államokban, 1965-ben Angliában vett részt tanulmányúton. Az Egyesült Államoktól Kínáig nagyon sok országban járt, számtalan előadást tartott.

Közismert, elegáns alakja volt Szeged és az egyetem kulturális és társadalmi életének.

A külföldön szerzett ismereteit a hazai viszonyoknak megfelelően az intézetben felhasználta, a kutatást segítette, azt európai színvonalra tornázta fel. A hazai modern mikrobiológiai kutatások megteremtője, aki számos kiváló kutatót nevelt. Közülük Béládi Ilona professzor asszony méltó utódként vette át az intézet vezetését 1974-ben. Alföldi Lajos professzor, akadémikus az MTA Biológiai Kutatóintézet igazgatójaként folytatta karrierjét, akárcsak Raskó István. Ugyancsak az MTA Biológiai Központ Genetikai Intézetének munkatársa lett Kiss István professzor. Fiatal virológus kutatóként indult el Mécs Imre pályafutása is, aki Bay Zoltán Intézetben későbbi vezető pozíciót töltött be. Ugyancsak Ivánovics professzor tanítványa volt prof. Dobozy Attila, aki nemcsak a Bőrgyógyászati Klinika igazgatója lett, hanem a kar rektoraként is öregbítette az egykori alma mater hírnevét.

Az 1940-es évek végén Ivánovics professzor vezetésével számos sejttenyésztési módszert honosítottak meg az intézetben. A sejttenyészetek használata világszerte forradalmasította a víruskutatást, melyben az intézet élen járt. Lehetővé vált többek között a Sabinvakcinával oltott gyerekek oltást követő vírusürítésének vizsgálta. Itt történt a 3. típusú parainfluenzavírus első hazai kimutatása is. Igen nagy esemény volt az intézet számára a világhírű tudós, Sabin professzor látogatása. (3. ábra)

Eredményes volt az Aujeszky-vírus (*Herpesvirus suis*) tenyésztése csirke-sejtekben, és fenntartása sorozatos passzálassal. A vírus sertésekben okoz betegséget, elsőként Aujeszky Aladár magyar állatorvos izolálta. Az Aujeszky-vírus vizsgálatával kezdődött az intézetben az interferon (IFN) kutatás. Az IFN képződését először 1957-ben figyelték meg Angliában. Rövidesen ismertté vált, hogy a vírus számára fogékony sejtekben majdnem minden emberi és állati vírus IFN-termelést idéz elő, továbbá a sejtek IFN-nal történő előkezelését követően úgyszólván minden emberi vagy állati vírus szaporó-

dása gátolt. Kivételnek tekintették az *Adenoviridae* családba sorolt adenovírusokat, amelyeket a szakirodalom évekig IFN-termelés kiváltására képtelen vírusokként tartott számon. Amint az sok „véletlen” felfedezés esetében is történt, a kísérletek során Aujeszky-vírus mellett kontrollként a 3. típusú humán adenovírust, mint IFN-termelést nem okozó vírust alkalmazták. Megfigyelték, hogy IFN legnagyobb mennyiségben a humán adenovírossal fertőzött sejtekben képződött, így elsőként mutatták ki, hogy a humán adenovírus is képes az IFN-termelés előidézésére (Béládi és Pusztai, 1967).

Az interferon-kutatás, valamint az adenovírusok és az immunrendszer kapcsolatának vizsgálata gyakorlatilag új korszakot nyitott az Orvosi Mikrobiológiai Intézet életében. Ivánovics professzornak zseniális affinitása volt a kor kihívásaihoz, így igen korán elindította a virológiai kutatásokat, ami megfelelő fogadtatásra talált Béládi Ilona személyében, aki később mint egyetemi tanár, az MTA doktora, tanszékvezetőként is (1974–1994) követte mesztérét. Munkacsoportjának tagjai (Pusztai Rozália, Mucsi Ilona, Bakay Márta) kitartóan és eredményesen vizsgálták az adenovírus IFN indukáló képességét *in vitro* és *in vivo* rendszerekben. Ezek a kutatások később megkerülhetetlenül közeledtek az immunológia felé. Béládi Ilona professzor asszony által vezetett tanszéken egyre nagyobb mértékben fordultunk az immunológiai kutatások felé, a kor kihívásainak is megfelelően. Ez nemcsak az interferonok és más cytokinek úttörő jellegű kutatását jelentette, de a magyar és később az angol nyelvű orvostanhallgatók mikrobiológiai oktatása mellett is egyre nagyobb szerepet kapott az immunológia alapjainak oktatása és számonkérése. Béládi professzor asszony gyakran idézte a „tanulj, hogy taníthass” bölcsességet.



3. a) ábra. Sabin professzor az Orvosi Mikrobiológiai Intézetben.



3. b) ábra. Sabin professzor az Orvosi Mikrobiológiai Intézetben.

Az oktatómunka kiszélesítését jelentette a gyógyszerészhallgató oktatásának felvállalása is, ami a fogorvostan-hallgatók képzésével együtt meglehetősen nagy oktatási terhet jelentett a kutatómunkát is végző munkatársak számára. Komoly változást hozott az intézet életében, oktatási feladataiban az 1985-ös, majd pedig az 1986-os év. Ez a két dátum az angol nyelvű oktatás kezdete a korábbi az orvostudományi, majd azt követő gyógyszerészeti képzés beindulása. Ennek megfelelően az első angolul oktatott évfolyam 1987-ben érkezett az orvosi mikrobiológiai kurzushoz. Igen nagy fordulóponthoz volt az intézet életében, hogy a korábbi IFN-alapú kutatások gyakorlati hasznosítással termékenyültek meg. A csirke IFN-vizsgálatával párhuzamosan humán IFN-okkal is foglalkoztak az intézetben. Többek között tanulmányozták különböző indukciók IFN-termelést kiváltó képességét, a humán IFN-ok citokintermelést moduláló hatását. Az IFN felfedezésekor ideális antivirális anyagnak tűnt nem toxikus tulajdonsága, ugyanakkor széles antivirális spektruma alapján. Az IFN-ről rövidesen kiderült, hogy nemcsak a vírusok szaporodását gátolja, hanem igen sokféle egyéb hatással is rendelkezik. Többek között antiproliferatív, vagyis sejtszaporodást gátló és az immunrendszerhez tartozó sejtek működését befolyásoló, immunmoduláló hatású. Tumoros betegségek terápiájában történő reményteljesnek tűnő alkalmazása még több kutatót vonzott tanulmányozásához.

Az IFN sem a vírus, sem a tumoros betegségek terápiájában nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, mivel antivirális és antiproliferatív hatásával egyidejűleg a szervezet számára dózistól függően nem kedvező hatásokat is kifejt, mint pl. influenzaszerű tüneteket, fáradtságot, hányingert, depressziót.

Az IFN-t világszerte általánosan elfogadott standard terápia meghatározó tényezőjeként csak a hepatitis C vírussal (HCV) fertőzött egyének kezelésében használják. Ribavirinnel kombinált IFN alkalmazásával hatásos terápiát fejlesztettek ki, ami az esetek 60–80%-ában eliminálja a vírust a szervezetből, vagyis felszámolja a HCV-vel fertőzöttek nagy százalékában kialakuló carrier állapot és májkárosodás létrejöttének lehetőségét.

Az intézetben folyó intenzív IFN-kutatás és a 10 főből álló szakembergárda teremtette meg – melynek vezetője Béládi Ilona professzor asszony volt, és amelynek megszervezésében Mécs Imre docens is aktívan vett részt – annak lehetőségét, hogy az intézet az EGIS Gyógyszergyárral és az Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézettel közösen „Vérkészítményeket előállító Kutatási-Fejlesztési és Termelési Társulás” tagjaként részt vegyen a hazai humán α -IFN előállításában. A társuláson belül az intézet feladata az IFN-inducerként alkalmazott Sendai vírus nagy mennyiségben történő előállítása volt. A társulás tette lehetővé az intézet műszerezettségének modernizálását és a szövettenyésztéshez szükséges nem toxikus, külföldön előállított tenyésztő edények és vegyszerek beszerzését. Ekkor vált lehetővé több laboratórium és a hallgatói gyakorlati laboratóriumok átépítésére, korszerűsítésére. A munkák elvégzéséhez segítségként 11 állással bővült az intézet munkaerő-állománya. az EGIS Gyógyszergyárral közösen a humán leukocyta IFN előállításával kapcsolatos három szabadalom került elfogadásra.

A Termelési Társulás 1993-ban megszűnt, mivel mind többen a génsebészeti úton előállított IFN-t használták és így nem volt igény az emberi sejtekből termelt IFN-ra.

Az IFN-kutatás hasznos volt az intézet oktatómunkája számára is. Az oktató-kutatók az IFN, cytokinek, továbbá az immunszuppresszió irodalmában jártasságot szerezve magasabb szintű oktatásban részesítették hallgatóikat az immunológia említettekkel kapcsolatos témáiban.

Az intézetben folyó IFN munkák nemzetközi elismertségére utalt, hogy 1995-ben az intézet munkatársai rendezték Kelet-Európában elsőként Budapesten a Nemzetközi Interferon és Cytokin Társaság (International Society for Interferon and Cytokine Research) világkongresszusát.

Interferon témában 1968–1995-ig kilenc kandidátusi és két akadémiai doktori értekezés megvédése történt. Az influenzavírusok interferonindukáló hatását, illetve annak növelését IFN-előkezeléssel (ún.: „priminggal”) elsőként Rosztóczy István akadémiai doktor kutatta, aki kiváló kutatóként és rendkívül tehetséges oktatóként írta be nevét az intézet történelmébe, és akit korai, tragikus halála – mely nagy vesztesége az Intézetnek – akadályozott abban, hogy ezt a vonalat tanítványaival együtt tovább folytathassa.

Béládi professzor asszony munkatársai közül sokan nyertek ösztöndíjakat, az USA-ba, illetve Nyugat-Európába, és tapasztalataikkal bővítették az itthoni kutatásokat. A korábban interferon-kutatásokkal foglalkozó Tóth Miklós jelenleg is az amerikai Cornell Egyetem (New York) Farmakológiai Intézetének professzora.

Az intézetben az IFN-on kívül más antivirális anyagokat is tanulmányoztak. A tannin vírust inaktíváló (virucid) hatásának megfigyelése vezetett a tannint felépítő monomerek, a flavonolok antivirális hatásának vizsgálatához. A quercetin, luteolin hasonlóan inaktíválta az Aujeszky-vírus fertőzőképességét, a rutin ugyanakkor hatástalan volt flavonolok antivirális hatására vonatkozó vizsgálatokból egy kandidátusi értekezés és egy, a Reanal Gyógyszergyárral közösen benyújtott szabadalom született.

Az Orvosi Mikrobiológiai Intézet kutatási profilja Gönczöl Éva egyetemi tanár, MTA doktora tanszékvezetése alatt (1995–2001) tovább bővült. Új munkacsoport is alakult Gönczöl Éva professzor asszony vezetésével (5. ábra). A munkacsoport két témán dolgozott: egyik téma a cytomegalovírus-fertőzés és immunizálás következtében létrejött celluláris immunválasz jellemzőinek megismerését célozta, a másik téma az atherosclerosis fertőzőes eredetét tanulmányozta, különös tekintettel a cytomegalovírus és a *Chlamydo-phila pneumoniae* baktérium etiológiai szerepére a betegség kialakulásában. A témák Gönczöl Éva és munkatársainak a Wistar Intézetben (Philadelphia, USA) már elkezdett munkáira épültek és részben a Wistar Intézetben Berencsi Klárával kialakított kollaboráció keretében folytak.

Gönczöl professzor asszony vezetésével további kollaborációk és tudományos kapcsolatok jöttek létre a Bolognai Egyetem Mikrobiológiai Intézetével (Olaszország), a Sepsiszentgyörgyi Városi Kórházzal (Románia), a Szegedi Egyetem néhány intézetével, így a Patológiai Intézettel, a Neurológiai Klinikával, a Vérado Állomással, a Sebészeti Klinikával (érsebészet), a budapesti Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai intézetével és a Genetikai és Immunbiológiai Intézetével, a Budapesti Szabolcs utcai Kórházzal. Az intézet több tagja dolgozott ez idő alatt a Wistar Intézetben rövidebb-hosszabb ideig. Gönczöl professzor asszony nemcsak kiváló kutató és szervező, de a Wistar Intézetben eltöltött többéves munkálkodása révén pezsgő, új szellemet hozott az Intézet életébe. Igen nagy hangsúlyt fektetett a kutatás és oktatás egységére, és a sikeres pályázati tevékenységre. Ebben a periódusban is az oktatás és kutatás volt az intézet fő feladata. Az oktatómunkát az előző évekhez hasonlóan tapasztalt és jól képzett oktatók látták el, de fiatal munkatársak, így PhD-hallgatók is kaptak oktatási feladatot, akik közül többen a mikrobiológus szakma kiváló művelői lettek. A jó oktatási munka egyik mércéjének

tekintették a kutatómunkát, azaz azt az elvet, hogy jó oktató csak az lehet, aki kutatómunkát is végez. A kutatómunka működése a már érett kutatók önálló felelősségén alapult. Igen jó légkört biztosított, hogy ezen munkatársak teljes önállóságot élveztek. A kutatási munkák anyagi fedezetét elnyert OTKA, ETT és MKM hazai pályázatok és a Wistar Intézet által támogatott „*Alapítvány a Daganatos és Fertőzős Betegségek Megelőzéséért*” c. alapítvány biztosították. Egy nagy összegű MKM FKFP pályázat elnyerése 1997-ben lehetővé tette az intézet műszerparkjának jelentős megújítását.



A 4. ábrán Béládi Ilona professzor asszony látható 1980-ban munkatársaival.
 Balról jobbra: Mécs Imre, Béládi Ilona, Molnár József.
 Hátul balról jobbra: Csiszár Katalin, Mucsi Ilona, Miczák András, Endrész Valéria,
 Rosztóczy István, Pusztai Rozália, Bakay Márta, Tóth Sándor,
 Prágai Béla, Mándi Yvette, Tóth Miklós, Berencsi Klára.
 A képen látható munkatársak közül 4-en később MTA doktori fokozatot,
 ill. egyetemi tanári kinevezést szereztek (Prof. Molnár József MTA dokt.,
 Prof. Mándi Yvette MTA dokt., Prof. Prágai Béla MTA dokt.,
 Prof. Rosztóczy István MTA dokt., Miczák András tudományos tanácsadó MTA dokt.,
 Prof. Pusztai Rozália, Prof. Tóth Miklós).

Gönczöl Éva professzor asszony közreműködésével tudományos kapcsolat alakult ki a londoni Thrombosis Kutatóintézettel, amely kapcsolat a mai napig fennáll, ennek meglétét elősegíti a személyes jó kapcsolat az intézetet korábban, de a kutatási témát jelenleg is vezető V. V. Kakkarral. A fenti két témában megjelent közlemények száma: 35.



5. ábra. Prof. Gönczöl Éva (balról) munkatársaival:
Berencsi Klára, Gyulai Zsófia, Endrész Valéria, Virók Dezső, Burián Katalin.

Az intézet mindig is aktív szerepet vállalt a posztgraduális, PhD-képzésben. Az elsőként megalakuló (1993) Orvosi Mikrobiológiai Doktori Iskola vezetője annak alapítója, Rosztóczy István volt, majd tragikus halála után ezt a funkciót Duda Ernő professzor látta el. Az újonnan akkreditált Doktori Iskola – Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola – vezetője 2001 óta Mándi Yvette egyetemi tanár. A Doktori Iskolában az Intézet munkatársai közül számosan törzstagok vagy témavezetők. A doktori iskola megalakulása óta az Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai intézetben dolgozó hallgatók közül eddig 40 hallgató védte meg PhD-téziseit. Témavezetőként élen jár Molnár József egyetemi tanár, az MTA doktora, kinek vezetése alatt tizenketten szereztek PhD-fokozatot. Molnár József Földes József, majd pedig Ivánovics professzorok tanítványaként kezdte pályafutását, és később egyetemi tanárként, majd emeritus professzorként is töretlenül folytatja kutatásait a baktériumgenetika, illetve a tumor kemoterápia területén.

Az intézet következő vezetője 2001-től 2012-ig Prof. Mándi Yvette, az MTA doktora, aki az „Ivánovics-iskolában” kezdte pályafutását mint elkötelezett bakteriológus, a későbbiekben Béládi Ilona professzor asszony irányítása alatt

vált önálló kutatóvá az immunológia területén. Kezdeményezésére az intézet új elnevezésére 2002-től Szegedi Tudományegyetem Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézete. Ismereteit külföldi tanulmányutak során – Turkui Egyetem Mikrobiológiai Intézete, Bakteriológiai Intézet, Oslo, Weizmann Intézet, Rehovot – is bővítette. Igyekezett az Ivanovics-iskola hagyományait és színvonalát megőrizni, illetve tovább fejleszteni. Az intézet műszaki és oktatástechnikai színvonalának emeléséhez szükséges beruházások pályázati forrásokból valósultak meg, valamint az idegen nyelvű oktatás bevételeiből. (Gyakorlati terem felújítása, gyakorlati előkészítő laboratórium felállítása, új autokláv, új mikroszkópok, PCR készülékek, centrifugák, termosztátok, ELISA leolvasók, projektorok, számítástechnikai berendezések). Az intézet idősebb, tapasztalt munkatársai fontos szerepet töltek be az oktatásban, de a tudományos utánpótlás biztosítása fiatal kutatókkal az egyik sarkalatos feladat volt. Ebben igen nagy segítséget jelentett a PhD-hallgatók részvétele a kutatásban.

A kutatások „több lábon” álltak; valamennyi munkacsoport önálló pályázati forrással rendelkezett. Az alapkutatási tevékenységek mellett egyre nagyobb hangsúlyt fektettünk a klinikai kooperációkra. A munkacsoportok szorosan együttműködnek az ÁOK több klinikai tanszékével, főleg az I. és II. sz. Belgyógyászati Klinikákkal, a Sebészeti Klinikával, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikával, a Neurológiai Klinikával. Az intézet alapkutatási tevékenysége a következő témakörökben zajlott, illetve folytatódik napjainkban is:

1. A már korábban is Gönczöl Éva professzor asszony által irányított kutatás atherosclerosis és Chlamydia témakörben tovább folytatódik, és Burián Katalin, valamint Endrész Valéria önálló kutatócsoportjában, kooperációban V. Kakkar professzorral (Thrombosis Research Institute, London) A témában több PhD-disszertáció született.
2. A cytokinokkal, illetve a természetes immunrendszerrel kapcsolatos kutatásokban egyre nagyobb hangsúlyt kapott a genetikai háttér vizsgálata. Ennek érdekében igen fontosak a klinikai kooperációk, melyek gyümölcsöző kapcsolatokat eredményeztek mind a publikációs lehetőségek, mind a fiatal kutatók bevonása szempontjából is. Ezek a munkák egyben megkerülhetlenné tették a molekuláris biológiai, illetve genetikai módszerek alkalmazását is. A kutatások Mándi Yvette és Somogyvári Ferenc témavezetők irányításával folynak; eddig 8 sikeres PhD-fokozat elnyerését eredményezték.
3. Miczák András tudományos tanácsadó irányította a Mycobacterium kutatással kapcsolatos témákat. Fogarty-ösztöndíjas, két PhD-védés témavezetője.

4. Az apoptózis és citokinek jelentőségét vírusfertőzésekben Megyeri Klára egyetemi docens vezetésével tanulmányozzák. Vezetésével három PhD-értékezés született. A congenitalis vírusfertőzések témában Pusztai Rozália és Taródi Béla folytattak tudományos munkát, illetve PhD-témavezetést.
5. Az intézet több évtizedre visszanyúló bakteriológiai kutatásai Molnár József professzor nevéhez fűződtek és folytatódnak, mely számos sikeres PhD-munka témája, és amely jelentős nemzetközi kapcsolatokat is eredményezett.

Az intézet munkatársai 2001 és 2012 között 338 *in extenso* cikket publikáltak, melyek összesített impakt faktora 621, ezen kívül 46 könyvfejezet szerzőiként szerepeltek.



6. ábra. Prof. Mándi Yvette és munkatársai.

Az intézet az egyetem három karán (Orvostudományi Kar, Fogorvostudományi Kar, Gyógyszerésztudományi Kar), magyar és angol nyelven oktat rendszeresen, ami évente átlagosan 1870 oktatási óra terhelést jelent. A fogorvostanhallgatók elméleti és gyakorlati oktatása prof. Prágai Béla vezetésével történik.

A 2005/2006. tanévtől kötelezően választható tárgyként indult a „Mikrobiológiai problémák az orvosi gyakorlatban” oktatása is, magyar és angol nyelven. A kurzus iránt egyre nő az érdeklődés, valószínűleg azért, mert a klinikai

vonatkozások jobban érdeklik a hallgatókat. Emellett folyamatos a PhD-hallgatók képzése. A hallgatók rendszeresen vesznek részt TDK-konferenciákon is.

Az intézet vezetését 2012-ben Burián Katalin egyetemi docens vette át mint a kar egyik legfiatalabb tanszékvezetője. (A csoportképen hátul középben.) Tudományos pályafutását Gönczöl Éva professzor asszony irányítása alatt kezdte Chlamydia és cytomegalovírus kutatások témában. Jelenleg is ez az egyik fő területe az intézet kutatásainak. Több fiatal kutató és PhD-hallgató dolgozik a munkacsoportban. Burián Katalin igen nagy hangsúlyt fektet az utánpótlás nevelésre, illetve az intézet oktató- és kutatómunkájának összehangolására, magas szinten tartására. Fáradhatatlan kitartással munkálkodik azon, hogy az intézet megőrizze hagyományos jó hírnevét, és tovább emelje a tudomány és az oktatás színvonalát.

Valamennyiünk közös célja, hogy az Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológia Intézet munkássága méltó legyen az egyetem névadója, Szent-Györgyi Albert szelleméhez.

Kiemelt publikációk:

- BÉLÁDI I., PUSZTAI R., MUCSI I., BAKAY M., GÁBOR M.: Activity of some flavonoids against viruses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 284: 358–364. 1977.
- BÉLÁDI I., PUSZTAI R., BAKAY M., MUCSI I., TARÓDI B.: Interferon induction by adenoviruses. *Postgrad. Med. J.* 55: 128–34. 1979.
- BERENCSI, K., GONCZOL, E., ENDRESZ, V., KOUGH, J., TAKEDA, S., GYULAY, Z., PLOTKIN, S.A., RANDO, R.F.: The N-terminal 303 amino acids of the human cytomegalovirus envelope glycoprotein B (UL55) and the exon 4 region of the major immediate early protein 1 (UL123) induce a cytotoxic T-cell response. *Vaccine* 14: 369–374. 1996.
- BURIAN, K., KIS, Z., VIROK, D., ENDRESZ, V., PROHASZKA, Z., DUBA, J., BERENCSI, K., BODA, K., HORVATH, L., ROMICS, L., FUST, G., GONCZOL, E.: Independent and joint effects of antibodies to human heat-shock protein 60 and *Chlamydia pneumoniae* infection in the development of coronary atherosclerosis. *Circulation* 103(11): 1503–1508. 2001.
- BURIAN, K., BERENCSI, K., ENDRESZ, V., GYULAI, Z., VALYI-NAGY, T., VALYI-NAGY, I., BAKAY, M., GENG, Y.M., VIROK, D., KARI, L., HAJNAL-PAPP, R., TRINCHIERI, G., GONCZOL, E.: *Chlamydia pneumoniae* exacerbates aortic inflammatory foci caused by murine cytomegalovirus infection in normocholesterolemic mice. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 8(6): 1263–1266. 2001.

- ENDRESZ V., KARI L., BERENCSEI K., KARI CS., JENEY CS., PINCUS S., RODECK U., MERIC C., PLOTKIN A., AND GONCZOL E.: Induction of human cytomegalovirus (HCMV)-glycoprotein B (gB)-specific neutralizing antibody and phosphoprotein 65 (pp65)-specific cytotoxic T lymphocyte responses by naked DNA immunization. *Vaccine* 17: 50–58. 1999.
- ENDRESZ, V., BURIAN, K., BERENCSEI, K., GYULAI, Z., KARI, L., HORTON, H., VIROK, D., MERIC, C., PLOTKIN, S.A., GONCZOL, E.: Optimization of DNA immunization against human cytomegalovirus. *Vaccine* 19(28–29): 3972–3980. 2001.
- GONCZOL E. AND PLOTKIN S.: Development of a cytomegalovirus vaccine: lessons from recent clinical trials. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 1: 401–402. 2001.
- GYULAI Z., KLAUSZ G., TISZAI A., LENART Z., KASA I.T., LONOVICS J., MANDI Y.: Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer. *European Cytokine Network* 15(4): 353–358. 2004.
- IVÁNOVICS G., GIESZER N. GY., EÖLLÖS Z., DICZFALUSSY E.: Háborús sérülések chemotherápiája illetve prophylaxisa tekintettel a gázphlegmonera. *Orvostudományi Közlemények* 155: 1–14. 1942.
- IVÁNOVICS G., BÉLADI I., SZOLLOSY E.: Interference between variants of pseudorabies virus demonstrable in tissue culture. *Nature* 176: 972–973. 1955.
- IVÁNOVICS G., DOBOZY A., PÁL L.: Incorporation of thymine into prototrophic and thymine-dependent mutants of *Bacillus anthracis*. *J. Gen. Microbiol.* 59: 337–49. 1969.
- IVÁNOVICS G. AND ALFÖLDI L.: A new antibacterial principle: megacine. *Nature* 174: 465. 1954.
- IVÁNOVICS G. AND ALFÖLDI L.: Investigations on the production of effective liver preparations for pernicious anemia therapy]. *Orv. Hetil.* 1951. dec. 30. 92(52):1684–7.
- IVÁNOVICS G.: Antagonism between effects of P-aminosalicylic acid and salicylic acid on growth on *M. tuberculosis*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 70: 462. 1949.
- KOCSIS A.K., LAKATOS P.L., SOMOGYVARI F., FUSZEK P., PAPP J., FISCHER S., SZAMOSI T., LAKATOS L., KOVACS A., HOFNER P., MANDI Y.: Association of β -defensin 1 Single Nucleotide Polymorphisms with Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 43: 299–307. 2008.

- MÁNDI Y., ENDRÉSZ V., KRENÁCS L., RÉGELY K., DEGRÉ M., BÉLÁDI I.: Tumor necrosis factor production by human granulocytes. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 96(2): 102–6. 1991.
- MANDI Y., FARKAS G., TAKACS T., BODA K., LONOVICS J.: Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *International Journal of Pancreatology* 28(1): 41–49. 2000.
- MÁNDI Y., MOLNAR J., HOLLAND I.B., BELADI I.: Efficient Curing of an Escherichia-Coli F-Prime Plasmid by Phenothiazines. *Genetical Research* 26(1): 109–111. 1975.
- MÁNDI Y., VÉCSEI L.: The kynurenine system and immunoregulation. *J. Neural. Transm.* 119: 197–209. 2012.
- MEGYERI K., BERENCSI K., HALAZONETIS T.D., PRENDERGAST G.C., GRI G., PLOTKIN S.A., ROVERA G., AND GÖNCZÖL É.: Involvement of a p53-dependent pathway in rubella virus-induced apoptosis. *Virology* 259: 74–84. 1999.
- MICZÁK A., BEREK I., IVANOVICS G.: Mapping the uroporphyrinogen decarboxylase, coproporphyrinogen oxidase and ferrochelatase loci in *Bacillus subtilis*. *Mol. Gen. Genet.* 146(1): 85–7. 1976.
- MICZÁK A., BEREK I., IVÁNOVICS G.: Mapping the uroporphyrinogen decarboxylase, coproporphyrinogen oxidase and ferrochelatase loci in *Bacillus subtilis*. *Mol. Gen. Genet.* 146: 85–7. 1976.
- MOLNÁR J., HOLLAND I.B., MÁNDI Y.: Selection of ion mutants in *Escherichia coli* by treatment with phenothiazines. *Genet. Res.* 30(1): 13–20. 1977.
- ROSZTÓCZY I., SIROKI O., BÉLÁDI I.: Effects of interferons-alpha, -beta, and -gamma on human interleukin-2 production. *J. Interferon. Res.* 6: 581–9. 1986.
- TISZLAVICZ Z., SOMOGYVARI F., SZOLNOKI Z., SZTRIHA L.K., NEMETH B., VECSEI L., MANDI Y.: Genetic polymorphisms of human beta-defensins in patients with ischemic stroke. *Acta Neurologica Scandinavica* 126(2): 109–115. 2012.
- TÓTH M., ARYA B., PUSZTAI R., SHIROKI K., BÉLÁDI I.: Interferon induction of adenovirus type 12: stimulatory function of early region 1A. *J. Virol.* 61: 2326–2330. 1987.
- VIRÓK D., KIS Z., KARAI L., INTZEDY L., BURIAN K., SZABO A., IVANYI B., AND GONCZOL E.: *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic middle cerebral artery. *Stroke* 32: 1973–1978. 2001.

Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet

Az 1970-es években felmerült az igény egy önálló központi mikrobiológiai laboratórium megalapozására. Az országban elsőként, 1979-ben létrehozták a Központi Klinikai Mikrobiológiai Laboratóriumot Földes József egyetemi tanár vezetésével. Földes József professzor (7. ábra) az Orvosi Mikrobiológiai Intézetben elsősorban baktérium-genetikai kutatásokat végzett, több külföldi ösztöndíj elnyerésével, illetve az ott szerzett új ismeretek hazai alkalmazásával gyarapította széleskörű ismereteit. A béta laktamáz eredetű antibiotikum rezisztencia kérdésében számos eredeti megfigyelést tett. Földes József professzor 1978 és 1983 között a jelentős funkciót töltött be WHO alkalmazásában is. Az általa vezetett intézetben bakteriológiai, virológiai, szerológiai és parazitológiai vizsgálatokat végeznek. Későbbiekben anaerob és mykológiai munkahelyekkel bővült a laboratórium.



7. ábra. Prof. Földes József
a Központi Klinikai Mikrobiológiai Laboratórium első vezetője.

Az országban egyedülálló ez a mind diagnosztikai, mind kutatási feladatokat ellátó, egyben oktató intézet, ahol a leendő szakorvosok továbbképzését, illetve akkreditált vizsgáztatását is ellátják.

A laboratórium irányítását 1993–2009-ig prof. Nagy Erzsébet, az MTA doktora vette át (8. ábra), mely 2002-től Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet néven szerepel a kar intézetei között. Nagy Erzsébet professzor asszony Ivánovics akadémikus fiatal munkatársaként a Gram-pozitív aerob spórás baktériumok kutatásával foglalkozott, illetve a bakteriofágok vizsgálatával kapcsolatosan folytatott eredményes kutatásokat. Később mint a Klinikai Mikrobiológiai Intézet vezetője, érdeklődése az anaerob baktériumok kutatása felé irányult, munkái nagy nemzetközi visszhangot és elismerést eredményeztek, *Clostridium difficile* és a *Bacteriodes* patogenitási tényezőinek vizsgálata úttörő jellegűek voltak. A mycológiai kutatásokat a Természettudományi Kar Mikrobiológiai Intézetével kooperációban indította el, később pedig az akadémiai csoport vezetését is ellátta. Igen széles tudományos közéleti tevékenységét fémjelzi, hogy számos nemzetközi társaság tagja, többek között vezetőségi tagja az European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease-nek (ESCMID), valamint az Anaerobe Society for Americának. A szakvizsgabizottság grémiumába tartozik, és a Mikrobiológiai Szakmai Kollégium elnöke volt több éven át. Igen nagy hangsúlyt fektetett az intézetben folyó diagnosztikai tevékenység fejlesztésére, mind a műszerzettség, mind a szakemberképzés oldaláról. Nagy hangsúlyt fektetett arra is, hogy az intézet ne csak a diagnosztika területén, de a kutatómunkában is vezető helyet és elismertséget szerezzen, országos és nemzetközi hírnévre tegyen szert.



8. ábra. Prof. Nagy Erzsébet egyetemi tanár,
az MTA doktora.

Közeleti tevékenysége, külföldi kooperációi hozzájárultak ahhoz, hogy az intézet a hazai és nemzetközi szakmai élet egyik pezsgő központjává váljon. Az intézet, elsőként Magyarországon, 2004-ben akkreditált státuszt nyert a nemzeti Akkreditáló Testület eljárása során, melyet 2008-ban sikeres re-akkreditáció követett.

Ezt követően prof. Deák Judit vezette az intézetet 2009 és 2012 között. Deák Judit a Csongrád Megyei ÁNTSZ Vírus laboratóriumában kezdte pályafutását. Kutatási területe elsősorban a *Chlamydia trachomatis* és *Chlamydia pneumoniae* pathogenitásának és diagnosztikájának tanulmányozása. Úttörő munkát végez az STD – szexuálisan átvihető betegségek – tanulmányozásával, illetve a diagnosztika fejlesztésével. Elkötelezte magát a molekuláris mikrobiológiai diagnosztikai módszerek alkalmazása mellett, mellyel nemcsak saját kutatásait, hanem az intézet széleskörű diagnosztikai feladatait is a kor kihívásainak megfelelő színvonalra emelte. Széleskörű tevékenységet folytat a szakvizsgára készülő hallgatók felkészítésében, tanfolyamok szervezésében és PhD-hallgatók nevelésében.

A Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet vezetője 2012-től Urbán Edit egyetemi docens. Kutatási területe a klinikai mikrobiológiai diagnosztikából kiinduló alkalmazott és alapkutatás, elsősorban az anaerob pathogénekkel kapcsolatban. A molekuláris biológiai módszerek széleskörű alkalmazásával vizsgálja az anaerob pathogének antibiotikum rezisztencia és virulencia mechanizmusait, genetikáját. Az intézet korábbi vezetői és a jelenlegi vezetője is nagy hangsúlyt fektetnek arra, hogy a fiatal munkatársak a diagnosztika napi feladatai mellett tudományos, publikációs tevékenységet is folytassanak. Az intézet munkatársai részt vesznek a posztgraduális képzésben is, valamint sikeres pályázati tevékenységet is folytatnak. Az intézet a PhD-képzésben is megfelelő rangot vívott ki.

Kiemelt publikációk:

- DEÁK J., NAGY E.: The role of *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic and symptomatic urogenital infections *Adv. Experimental and medical Microbiology* 485: 345–350. 2000.
- KELE B., ABROK M.P., DEAK J.: Sporadic norovirus infections among hospitalized and non-hospitalized 0-3-year-old infants. *Scand. J. Infect. Dis.* 41(1): 67–9. 2009
- NAGY E., FÖLDES J.: Electron microscopic investigation of lysogeny of *Clostridium difficile* strains isolated from antibiotic-associated diarrhoea cases and from healthy carriers. *APMIS* 99: 321–326. 1991.
- NAGY E., HAJDU E., FÖLDES J.: Antimicrobial activity of cefoperazone-clavulanic acid or cefoperazon-sulbactam against strains of Enterobacteriaceae. *J. Antimicrobial Chemother.* 29: 701–703. 1990.
- NAGY E., IVÁNOVICS G.: Association of probable defective phage particles with lysis by bacteriophage AP50 in *Bacillus anthracis*. *J. Gen. Microbiology* 102: 215–219. 1977.
- NAGY E., PRÁGAI B., IVÁNOVICS G.: Characteristics of phage AP50 an RNA phage containing phospholipids. *J. Gen. Virology* 32: 129–132. 1976.
- NAGY E., URBÁN E., NORD C.E.: Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe. 20 years experience. *Clinical Microbiology and Infection* 17: 371–370. 2011.
- URBÁN E., BRAZIER J.S., SOKI J., NAGY E., DUERDEN I.B.: PCR ribotyping of clinically important *Clostridium difficile* strains from Hungary. *J. Medical Microbiology* 50: 1082–1086. 2001.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki prof. Béládi Ilonának, prof. Gönczöl Évának és prof. Pusztai Rozáliának az adatok összeállításában nyújtott segítségükért.

SZTE TTIK Mikrobiológiai Tanszék

A tanszék története

A Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Karának Mikrobiológiai Tanszéke 1972-ben létesült a József Attila Tudományegyetem Növényélettani Tanszéken működő Mikrobiológiai Kutatócsoportból. A tanszék alapítója, majd 1997-ig vezetője Ferenczy Lajos professzor, akadémikus (szül.: Kisújszállás, 1930. október 25.), a XX. század legkiválóbb magyar mikrobiológusainak egyike volt. Kiemelkedő tudományos iskolateremtő tevékenysége mellett nemzetközileg elismert tudósként úttörő munkát végzett a gombák protoplaszt-fúziójának (sejtfaluktól megfosztott gombasejtek egyesítésének) kutatási területén (Ferenczy L. és Maráz, 1977). Gazdag tudományos munkájának elismeréseként a Magyar Kormány, az MTA, a Magyar Mikrobiológiai Társaság, az Oktatási Minisztérium és a Magyar Egészségügyi Minisztérium számos díjjal jutalmazta. Több külföldi tudományos társaság, köztük az *Academia Europaea* (Cambridge, Anglia), az *American Academy of Microbiology* és a *US National Academy of Sciences* is tagjai sorába választotta. 2000-től 2004-ben bekövetkezett haláláig az MTA kutatóprofesszoraként dolgozott. A tanszék vezetését 1997-ben Kevei Ferenc egyetemi docens (szül.: Kőszeg, 1942. szeptember 29.), egyetemünk egyik kiemelkedő oktatója vette át. Személyében nagy tudású kutatót tisztelhattunk, aki jelentős eredményeket ért el a protoplaszt-fúzióval történő génátvitel és a mikroszkopikus gombák kompatibilitási kapcsolatainak és genetikai változatosságának vizsgálata területén. Az egyetemi közélet egyik legaktívabb szereplője volt, aki egyebek mellett 1983–1987 között dékánhelyettesként, 1997-től pedig 2003-ban bekövetkezett váratlan haláláig a Biológus Tanszékcsoporthelyettes vezetőjeként is tevékenykedett. A tanszék vezetője 2004 óta Vágvölgyi Csaba professzor, aki 2009-től az MTA Mikrobiológiai Osztályközi Tudományos Bizottságának elnöke. A Mikrobiológiai Tanszéken funkcionált 1998 és 2006 között a Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Tudományegyetemen működő Mikrobiológiai Kutatócsoportja is.

A tanszék megalakulása óta részt vesz a biológus és biológia tanári szakos hallgatók képzésében. Oktatói elméleti és gyakorlati jegyzetek létrehozásával és folyamatos korszerűsítésével támogatják a mikrobiológia oktatását, és részt vettek a bolognai folyamat során elindított Biológia, Biomérnök,

környezettudomány és környezetmérnök BSc, valamint biológia, biológia tanári, környezettudomány és környezetmérnök MSc képzések kidolgozásában. Ferenczy Lajos megalakulásakor első vezetője volt a Molekuláris- és Sejtbiológiai Doktori Iskolának (jelenlegi nevén Biológia Doktori Iskola), melynek munkájába a tanszék későbbi vezetői, Kevei Ferenc és Vágvölgyi Csaba is bekapcsolódtak.

A tanszéken folytatott kutatások fő iránya kezdetben antifungális hatású növényi anyagok, majd a 70-es évek elejétől a gombaprotoplasztok fúziójának vizsgálata volt. Az utóbbi kutatási terület legfontosabb eredményei közé sorolható a szelektív, sejtmagi és mitokondriális génátviteli rendszer kidolgozása élesztőkre, az azonos párosodási típusú élesztőtörzsek közötti sikeres fúzió és génátvitel, valamint a fonalagombák paraszexuális ciklusának imitációja. A protoplasztfúziós technika mind eukarióta (pl. *Aspergillus*), mind prokarióta (pl. *Streptomyces*) szervezetek nemesítése során gyakorlati, biotechnológiai célokra is felhasználásra került. A 90-es évektől előtérbe kerültek a különböző mikroszkopikus gombacsoportokon végzett rendszertani vizsgálatok, a törzszonozításra, fajhatárok meghatározására alkalmas molekuláris biológiai módszerek kidolgozása és alkalmazása. Ezen belül a tanszék kutatói nemzetközileg is kiemelkedő eredményeket értek el a mikroszkopikus gombák genetikai állományának elemzése, illetve kromoszómán kívüli genetikai rendszereik vizsgálata területén. Fokozott figyelem irányult a mikroszkopikus gombák (pl. *Mucor*, *Aspergillus*) genetikai módosításának lehetőségére is, melynek során új módszerek kerültek kidolgozására a heterológ génexpresszió (gének más mikroorganizmusban történő kifejeztetése) lehetőségének megteremtése céljából. Mindez megteremtette az alap kutatás eredményeinek és a gyakorlati igények összekapcsolásának lehetőségét, melyet számos orvosi, mezőgazdasági, környezetvédelmi és ipari mikrobiológiai projekt sikeres megvalósítása is bizonyít.

A tanszék fő kutatási területei

Gombák rendszertana és fejlődéstörténete

Az *Aspergillus* nemzetség (kannapénészek) ipari, illetve élelmiszer-egészségügyi szempontból az egyik legfontosabb fonalagomba-csoport, melynek egyes tagjai emberi megbetegedéseket okozni képes gombákként is kiemelkedő jelentőségűek. A biotechnológiai iparban különböző szerves savak (pl. citromsav), illetve enzimek előállítására alkalmazzák őket.

Tanszéki kutatók jelentős eredményeket értek el a rendszertanuk tisztázására irányuló kutatásaik során. Kiemelt terület az *Aspergillus* nemzetség fejlődéstörténeti rokonsági viszonyainak vizsgálata a genetikai állomány különböző szakaszainak bázissorend-meghatározása és összehasonlítása útján.

A tanszéki gomba-fejlődéstörténeti kutatások magukba foglalják a különböző evolúciós utat bejárt járomspórás (*Mucoromycotina*) és bazídiumos (*Agaricales*) gombacsoportok, mint eltérő modellrendszerek evolúciós és fejlődéstörténeti vizsgálatát is. Ez a kutatási irányvonal elsősorban a robbanásszerű és a fokozatos fajképződés időszakainak megkülönböztetésére, a kihalások szerepére és a robbanásszerű fajképződések okaira összpontosít azzal a céllal, hogy megismerjük a gombák világában tapasztalható változatosság evolúciós hátterét (Nagy és mtsai., 2012).

A tanszéken folyó kutatások a fentiek mellett fontos válaszokat szolgáltatnak a gombatermesztés során zöldpenészes kártételt, valamint a legyengült immunrendszerű betegekben fertőzést okozó *Trichoderma* penészgombák rendszertani helyzetével kapcsolatos kérdésekre is.

Gombák klinikai jelentősége

A szisztémás *Candida* fertőzéseket magas, 20–30%-os halálozási arány jellemzi, ami jól jelzi az új gombaellenes szerek, illetve kombinált terápiák kifejlesztésének szükségességét. A *C. parapsilosis* különösen az újszülöttekre jelent veszélyt, és gyakran hozható összefüggésbe csecsemőkori halálozásokkal. Ennek ellenére, noha a *C. albicans* elleni immunválaszról ismereteink jelentősen bővültek az utóbbi évek folyamán, a *C. parapsilosis* által kiváltott védekezési mechanizmusokról még kevés információ áll rendelkezésünkre. Tanszékünk munkatársai bizonyították, hogy jelentős különbségek vannak a *C. albicans* és a *C. parapsilosis* által kiváltott immunválaszban. A *C. parapsilosis* által kiváltott immunválasz pontosabb megértése fényt deríthet arra, hogy miért fogékonyabbak az újszülöttek a gomba által okozott fertőzésre, valamint hozzájárulhat a jövőben a hatékonyabb gombaellenes terápiák kidolgozásához is (Tóth és mtsai., 2013). A szem gombák által okozott fertőzései világszerte súlyos megbetegedésekhez, gyakran vaksághoz vezetnek. A gombák által okozott szaruhártya-fertőzés diagnosztizálása és kezelése az egyik legsúlyosabb probléma, mellyel a szemész szakorvosok és mikrobiológusok szembesülnek. A *Fusarium* és az *Aspergillus* fajok a szemfertőzéseket, főként szaruhártya-fertőzést előidéző legfontosabb kórokozók

közé tartoznak. A tanszék munkatársai az *Aspergillus*, *Fusarium*, *Neocosmospóra* és *Bipolaris* nemzetségek szaruhártya-fertőzésben betöltött szerepével kapcsolatban jelentős eredményeket értek el: többek között a világon elsőként tudósítottak az *Aspergillus brasiliensis*, *A. tubingensis*, *A. nomius*, *A. tamarii*, *A. pseudotamarii* és *Neocosmospóra vasinfesta* fajok szerepéről szaruhártya-fertőzésekben, és adatokat közöltek a szemfertőzéseket okozó fajok gombaellenes antibiotikumokkal szembeni érzékenységéről is. A fonalasgombák által termelt, a veseszületett immunrendszer részét képező, mikrobaellenes hatású defenzinekhez nagyon hasonló, gombaellenes hatású fehérjék közös tulajdonsága a kis molekulatömeg, a bázikus jelleg, 6–8 cisztein aminosav jelenléte és kénhidak kialakulása. A gombaellenes hatású fehérjék számos tulajdonsága megfelel az újonnan kifejlesztendő, a gyógyászatban használatos gombaellenes szerekkel szemben támasztott legfontosabb követelményeknek, új stratégiai távlatokat nyitva meg a gombák által okozott fertőzések elleni védekezésben. Ezzel összefüggésben, a tanszék kutatói vizsgálják a gombaellenes hatású fehérjék különböző gombacsoportokban történő előfordulását, gombaellenes spektrumát és hatásmódját, a fehérjék szerkezete és hatásmódja közötti összefüggéseket, biológiai szerepüket, valamint más mikroorganizmusokkal történő termeltethetőségüket.

Biológiai védekezés és szennyezőanyag-mentesítés

A tanszéken folyó kutatások céljai között szerepel a gombák és baktériumok felhasználhatóságának vizsgálata a biológiai védekezésben, illetve a környezetszennyezés csökkentését megcélzó alkalmazásokban. A tanszék munkatársai környezeti mintákból baktériumokat és gombákat izolálnak, majd molekuláris biológiai módszerekkel elvégzik az izolált mikroorganizmusok fajsztípus azonosítását és biológiai változatosságuk felmérését. Ezt követi a mikroorganizmusok részletes jellemzése, mely magába foglalja a biológiai hatással rendelkező anyagcseretermékek termelésére való képességeik vizsgálatát is. A biológiai védekezéssel kapcsolatos kutatások során a kutatók felmérik az izolált baktériumok és gombák növény- és gombatermesztésben jelentkező kártevő és kórokozó szervezetekkel szembeni hatásait, és kiválasztják a biológiai védekezés szempontjából ígéretes képességekkel rendelkező törzseket. A bioremediációs kutatások az izolált mikroorganizmusok különböző szennyezőanyagok lebontásására, ezáltal szennyezett talajok és vizek megtisztítására való képességének vizsgálatára irányulnak.

Mikotoxinok

A mikotoxinok bizonyos penészgombák által termelt, erős biológiai hatással rendelkező vegyületek, melyek az élelmiszereket szennyező legveszélyesebb mérgeanyagok közé tartoznak. A tanszéki kutatómunka elsősorban az *Aspergillus* fajok által termelt mikotoxinok (ochratoxinok, aflatoxinok, patulin, fumonizinek) vizsgálatára összpontosít. Hazánkban elsőként azonosítottak fumonizineket hagymáról, illetve ochratoxinokat sörből, szőlőről és borból. A 2012-es forró nyári időjárásnak köszönhetően aflatoxinokat is kimutattak hazai kukoricamintákból, emellett számos fűszerben, teában, illetve diófélében azonosítottak mikotoxinokat.

Gombák bioszintetikus útvonalai

A terpén-bioszintézis olyan alapvető biológiai folyamatokra gyakorol hatást, mint a membránszerkezet biztosítása, a gombaellenes szerekkel szembeni érzékenység, a morfogenezis, a dimorfizmus, a különböző környezeti változásokhoz történő alkalmazkodás és a programozott sejthalál hátterében álló folyamatok szabályozása. A tanszék kutatói a bioszintetikus út genetikai hátterének, szabályozásának és funkciójának feltárása mellett különböző terpén metabolitok (pl. karotinoidok, ergoszterin, ophiobolinok) képződését és hatását, valamint a termelés módosításának lehetőségeit is vizsgálják. A biológiai hatással rendelkező anyagcseretermékek szintézisének és hatásának vizsgálata a kiemelt kutatási területek közé tartozik.

A *Mortierella* és *Umbelopsis* fajok nagy mennyiségben termelnek olyan többszörösen telítetlen ω -6 és ω -3 zsírsavakat (pl. γ -linolénsav, arachidonsav, eikozapentaénsav), melyek a növényi és állati olajok alternatívái lehetnek. A törzsek zsírsavtermelésének elemzése folyadék- és gázkromatográfiás módszerekkel történik. A kutatás magába foglalja a zsírsav-bioszintézisben résztvevő gének azonosítását és kifejeződésük vizsgálatát. A tervek között szerepel a zsírsavtermelés genetikai módosítása is, melynek eredményeképpen bizonyos zsírsavak nagy mennyiségben termeltethetők, illetve a zsírsavtermelés eltolható az ω -3 zsírsavak irányába.

Lebontási folyamatok gombákban

A környezetvédelmi és élelmiszeripari elvárásoknak megfelelő biotechnológiai módszerek fejlesztéséhez új lebontó enzimek azonosítása szükséges.

A fermentációs eljárásokhoz kitűnően alkalmazhatóak a mezőgazdasági és élelmiszer-ipari melléktermékek, melyek hasznosítása napjainkban kiemelt jelentőségű. Tanszékünk kutatási területei között szerepel új extracelluláris enzimek jellemzése gombákból, más mikroorganizmusokkal történő termeltethetőségük felmérése, glükózidázok és lipázok által katalizált enzimatiszintézis jellemzése, valamint antioxidáns fenolvegyületek felszabadításának vizsgálata (Krisch és mtsai., 2012).

Számos prokarióta és eukarióta mikroorganizmus rendelkezik a nikotinsav egyedüli nitrogénforrásként történő hasznosítására való képességgel, de jelenleg csak prokarióta nikotinsav-lebontási útvonalak ismeretesek. A tanszéken folyó kutatások során sikerült tisztázni az *Aspergillus nidulans* eukarióta modellszervezet nikotinsav-lebontási útvonalának genetikai hátterét. A további célok között szerepel az útvonalban érintett gének kifejeződésének, szabályozásának, a gének által kódolt enzimek aktivitásának és működésének jellemzése, valamint az útvonalban keletkező anyagcseretermékek azonosítása.



1. ábra.

Ferenczy Lajos
a Mikrobiológiai Tanszék alapítója
és első vezetője



2. ábra.

Kevei Ferenc
tanszékvezető egyetemi docens.

Szegedi Mikrobiológiai Törzsgyűjtemény

A tanszéken folyó több évtizedes kutató- és oktatómunka egyik eredményeként jött létre a nemzetközi szinten is regisztrált Szegedi Mikrobiológiai Törzsgyűjtemény (SzMC), mely az ország egyik legjelentősebb mikrobagyűjteménye, jelenleg mintegy 7500 különböző mikroorganizmust (baktériumokat, élesztő- és fonalasgombákat) tartalmaz. A törzsgyűjtemény feladata a mikroorganizmusok fenntartása, azonosítása és részletes jellemzése. A gombagyűjtemény több mint 100 tömlős-, bazídiumos-, illetve járomspórás gombanemzetséget ölel fel, köztük az *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces* és *Candida* nemzetségek számos képviselőjét, valamint bőrgombákat és járomspórás gombákat. Különös értéket képviselnek a biotechnológiai, klinikai, környezeti és mezőgazdasági forrásból izolált mikroorganizmusok (pl. emberi és állati fertőzésekben származó gombák, mikotoxinokat és egyéb anyagcseretermékeket termelő, illetve biológiai védekezésre alkalmazható mikrobák). A baktériumgyűjtemény fő részét a talajminőség javítását célzó mikroorganizmusok teszik ki. A fenntartott törzsek között a környezeti izolátumokon kívül számos típus-törzs, illetve különböző kísérleti programok során előállított mutáns mikroorganizmus is található: (Schoch és mtsai., 2012)

- FERENCZY L., MARÁZ A.: Transfer of mitochondria by protoplast fusion in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* 268(5620): 524–525. 1977.
- NAGY L.G., HÁZI J., SZAPPANOS B., KOCSUBÉ S., BÁLINT B., RÁKHELYI G., VÁGVÖLGYI CS., PAPP T.: The evolution of defense mechanisms correlate with the explosive diversification of autodigesting *Coprinellus* mushrooms (Agaricales, Fungi). *Systematic Biology* 61(4): 595–607. 2012.
- TÓTH A., CSONKA K., JACOBS C., VÁGVÖLGYI CS., NOSANCHUK J.D., NETEA M.G., GÁCSER A.: *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* induce different T-cell responses in human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Infectious Diseases* 208(4): 690–698. 2013.
- KRISCH J., BENCSIK O., PAPP T., VÁGVÖLGYI CS., TAKÓ M.: Characterization of a β -glucosidase with transgalactosylation capacity from the zygomycete *Rhizomucor miehei*. *Bioresource Technology* 114: 555–560. 2012.
- SCHOCH C.L., SEIFERT K.A., KNAPP D.G., KOVÁCS G.M., NAGY L.G., NYILASI I., PAPP T., PETKOVITS T., VÁGVÖLGYI CS., SCHINDEL D.: Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America* 109(16): 6241–6246. 2012.

Új mikrotubulus funkció a genetikai boncolás tükrében

Témaválasztás és a genetikai boncolás módszere (szemelvény műhelyünk munkáiból)

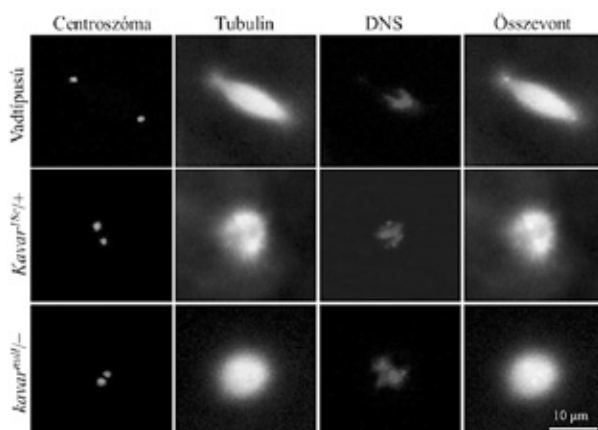
A „miért kezdődik el az embriógenézis egy megtermékenyült petesejtben” kérdés sokak érdeklődésére számíthat. A feltételek minden bizonnyal a petesejt érése során teremődnek meg, hisz’ a zigóta fejlődése kezdetén nem hagyatkozik saját génjeire, azok egy ideig be sem kapcsolnak. A START jelet azonosítandó feltételeztük, hogy az olyan gén (gének) terméke, amely az anyában fejeződik ki, és termékének a megtermékenyülés után, az embriógenézis elkezdődésében van szerepe. Kísérleti objektumként a genetikusok egyik kedves modell-faját, a muslicát (*Drosophila melanogaster*) választottuk, valamint az ún. genetikai boncolás módszerét: olyan domináns nőstény-steril (*Fs*) mutációkat indukáltunk és vizsgáltunk, amelyek valamelyikét hordozó mutáns nőstényeknek ugyan képződnek petéik, amelyek bár meg is termékenyülnek, ám nem kezdődik el bennük az embriógenézis. Az *Fs* mutáns allélok lényegében olyan eszközök, amelyekből kiindulva megismerhetjük az ép (+) gén molekuláris funkcióját.

Kavar^{18c}, a domináns nőstény-steril mutációk egyike

A műhelyünkben indukált *Fs* mutációk egyike *Kavar*^{18c} (Erdélyi and Szabad 1989). Amíg a vad típusú nőstények petéiben az első osztódás során kialakul a jellegzetes magorsó két centroszómával és a mikrotubulusokkal (MT), addig a *Kavar*^{18c}/+ nőstények petéiben alig különülnek el a leánycentroszómák, a MT-ok pedig csupán egy kicsiny bojtocskát képeznek (1. ábra). A szokatlan jelenség alapján arra következtettünk, hogy az ép gén termékének a leánycentroszómák elkülönülésében lehet szerepe, egy eladdig ismeretlen folyamatban.

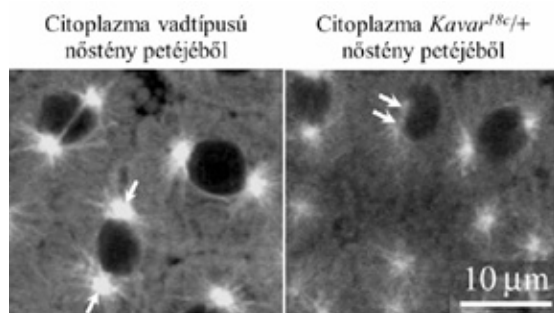
A *Kavar*^{18c} allélból az ép génhez, annak szerepének megismeréséhez a következő lépések vezettek. Először *Kavar*^{18c}/+ nőstények petéiből kevéske citoplazmát szívtunk ki, és injektáltuk olyan nőstények petéibe, amelyekben a tubulinmolekulák egyik típusa zölden fluoreszkált (2. ábra). A citoplazma

injekció nyomán a leánycentroszómák csak részlegesen váltak szét, ami azt jelzi, hogy a *Kavar^{18c}/+* nőstények petéinek citoplazmája mérgező, ép embriókba injektálva is kifejtí hatását. Ebből az következik, hogy a *Kavar^{18c}* mutáció ún. funkciónyeréses típusú: kódolja a géntermék-képződést.



1. ábra. A centroszómák, a MT-okból álló magorsó, valamint a DNS helyzete a megtermékenyülést követő első osztódás során vadtípusú, *Kavar^{18c}/+*, valamint *kavar^{null}/–* nőstények petéiben. (Itt – egy olyan deficiencia jele, amely eltávolítja az ép gént.)

A centroszómákat vörösen, a MT-okat alkotó tubulin molekulákat zölden fluoreszkáló ellenanyaggal, a DNS-t kéken fluoreszkáló festékkel jelöltük.



2. ábra. A *Kavar^{18c}/+* nőstények citoplazmája mérgező: ép embriókba injektálva megakadályozza a leánycentroszómák elkülönülését (↙ és ↘). A beinjektált petékben a tubulin-molekulák egyik típusa zölden fluoreszkált, kivilágította a MT-okat és a centroszómákat.

A következő kérdés az volt, hogy vajon a *Kavar^{18c}*-kódolt toxikus, és az ép gén terméke ugyanabban vagy más-más folyamatban szerepel. A kérdést megválaszolando olyan *Kavar^{18c}/+/+* nőstényeket készítettünk, amelyek a *Kavar^{18c}*

mutáns allél mellett két ép gént hordoztak. Minthogy a *Kavar*^{18c}/+/+ nőtények petéiben az embriogenezis tovább haladt a bojtocska-stádiumnál, sőt néme-lyikből lárva kelt ki, arra következtettünk, hogy a *Kavar*^{18c} mutáció ún. domi-náns negatív típusú: az ép és a *Kavar*^{18c} mutáns allél által kódolt géntermékek ugyanabban a folyamatban játszanak szerepet. Úgy, hogy a mutáns géntermék akadályozza az ép funkcióját. Megismerve *Kavar*^{18c} domináns negatív termé-szetét kezdtük el az ép gén molekuláris szintű vizsgálatát.

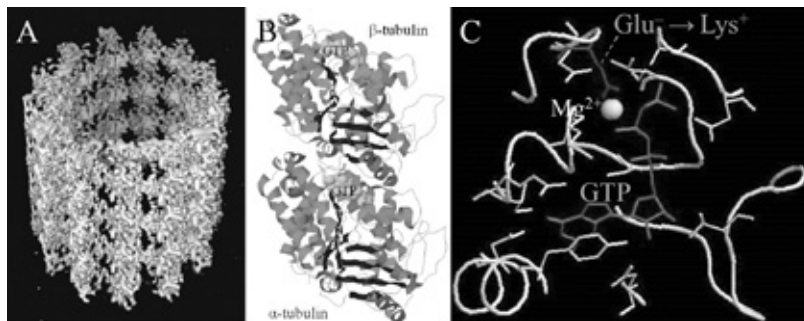
A *kavar*^{null} mutáció és haszna

A funkciónyeréses domináns mutációk (mint pl. *Kavar*^{18c}) egy második mutá-cióval funkcióvesztéses, recesszív alakíthatók (Erdélyi and Szabad 1989; Venkei and Szabad 2005). Mi is ezt tettük: mutagenizáltuk *Kavar*^{18c}-t, miáltal *kavar*^{null} allélokat készítettünk. (*Kavar*^{18c}-t hordozó hímekeket sugaraztunk be röntgensugárzással, és kereszteztük +/+ nőtényekkel). Az utód *Kavar*^{18c}/+ nőtények sterilek, kivéve azokat, amelyek *kavar*^{null}/+-ak. Tőlük utódok szár-maznak, akikből a *kavar*^{null} allél izolálható; Venkei and Szabad 2005.) A *kavar*^{null} mutációknak három haszna van. (1) Vele megállapítható, hogy mi történik az ép gén funkciójának hiányában. Amint azt az 1. ábra mutatja, az ép gén hiányában nem különülnek el a centroszómák, ahogy a *Kavar*^{18c}/+ nőtények embrióiban sem. Ez a tény megerősítette korábbi következtetésünket: az ép gén termékének a leánycentroszómák elkülönülésében van szerepe. (2) Itt be nem mutatott kísérletek alapján meg lehet határozni az ép gén helyét, aminek ismeretében a *kavar*^{null} allélt kombinálni lehet a közeli gének mutáns alléljai-val. Mi is ezt tettük, és megállapítottuk, hogy *Kavar*^{18c} és a *kavar*^{null} allélok az α Tub67C gént azonosítják (Venkei and Szabad 2005). Az α Tub67C gén terméke az α 4-tubulin, az α -tubulin család egyike, az ún. anyai eredetű tagja (Matthews és mtsai. 1993). (3) A *kavar*^{null} allélból kiindulva megklónoztuk az α Tub67C gént, és megismertük molekuláris funkcióját.

Tubulinok és MT-ok

Az eukarióta sejtekben az α - és β -tubulinok azok a fehérjemolekula-féleségek, amelyek polimerizációjával 24 nm átmérőjű csövecskék épülnek fel, a MT-ok (3 a. ábra). A MT-ok nemcsak a sejtvázs alkotói, hanem egyben olyan pályák is, amelyeken motormolekulák haladnak, miközben terhet szállítanak. A MT-ok téglácskái olyan tubulin dimer molekulák, amelyekben egy α -, valamint egy

β -tubulin kapcsolódik össze (3 b. ábra). A tubulinmolekulákba egy-egy GTP is illeszkedik. A GTP nemcsak szerkezeti elem, hanem ahhoz is szükséges, hogy dimerek képződjenek, kapcsolódjanak. A GTP-t aminosav-oldalláncok tartják a helyén, közvetlenül vagy egy Mg^{2+} ionon át (3 c. ábra). A MT-ok csodálatos tulajdonsága, hogy gyorsan képesek össze- és szétszerelődni, átrendeződni a sejt pillanatnyi szükséglete szerint. Olykor sejtvázként és pályaként funkcionálnak, hogy aztán a sejtosztódás során a magorsó épüljön fel belőlük.



3. ábra. MT és építőelemei. Az ábra (A) része egy MT szakasz molekula-modelljét mutatja. Egy α - és egy β -tubulin kapcsolódásával képződnek azok a tubulin dimerek, amelyekből a MT-ok felépülnek. (B és C) Mindkét tubulinféleség szerkezeti eleme a GTP, amely aminosav-oldalláncokkal, valamint egy Mg^{2+} ionon keresztül egy glutaminsavval kapcsolódik. A *Kavar*^{18c}-kódolt E82K- α 4-tubulin molekulákban a 82., negatív töltésű glutaminsav (egybetűs kódja E) helyén pozitív töltésű lizin (K) van. Az E⁸²→K aminosavcsere a *Kavar*^{18c}-vel kapcsolatos minden rendellenesség forrása.

α 4-tubulin, az anyai eredetű α -tubulinféleség

A tubulinok az evolúció során bevált, aminosav-sorrendjükben erősen megőrzött molekulák (4. ábra). Az α 4-tubulin egy, a muslica korai embriógenézise során használt, az ún. anyai eredetű α -tubulinféleség (Matthews és mtsai. 1993; Máthé és mtsai. 1998; Venkei and Szabad 2005; Venkei és mtsai. 2006). Az embriógenézis azon szakaszában játszik szerepet, amelyben a sejtmagvak nyolcpercenként osztódnak, mélyen a citoplazmában vannak, távol a támpontként szolgáló sejthártyától (5. ábra). Az α 4-tubulin a pete citoplazma α -tubulin-készletének 20%-át alkotja, a további 80% az α 1-, illetve a vele csaknem azonos aminosav-sorrendű α 3-tubulin, az a két ún. konstitutív típusú α -tubulinféleség, melyek mindig és minden sejtben jelen vannak. Azt, hogy az α 4-tubulinra szükség van, az bizonyítja a legjobban, hogy hiányában nem

kezdődik el az embriógenézis, és csak egy kicsiny MT-bojt képződik (1. ábra). Vajon mi az $\alpha 4$ -tubulin-molekulák szerepe az embriógenézis korai szakaszában? A kérdést megválaszolandó olyan anti- $\alpha 4$ -tubulin ellenanyagot készítetünk, amellyel az $\alpha 4$ -tubulin-molekulák láthatóvá tehetők, amely ellenanyag nem ismeri fel a többi tubulinfeleséget (Venkei és mtsai. 2006).

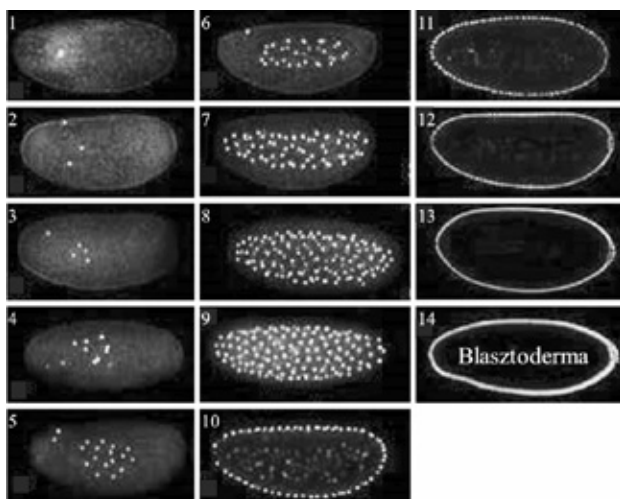


4. ábra. A szarvasmarha és a muslica α -tubulinjai csak a szaggatott vonallal körbefuttatott és halványan kitöltött helyeken különböznek.

A muslica $\alpha 4$ -tubulinja a szürkén jelölt helyeken tér el az $\alpha 1$ -tubulintól.

(Az 52. helyen beékelődött, 11 aminosavból álló blokk szerepe máig ismeretlen.)

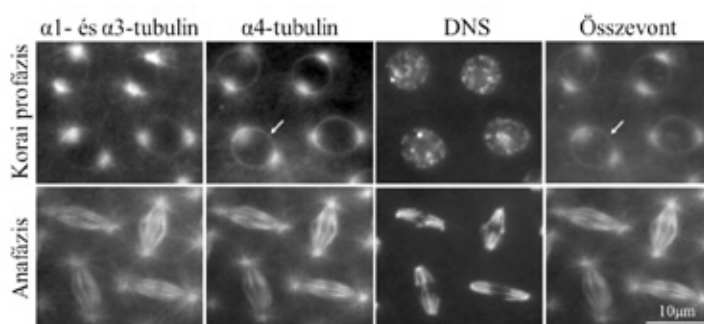
A *Kavar*^{18c} mutáció nyomán a 82. aminosav (glutaminsav; E) helyén lizin (K) van.



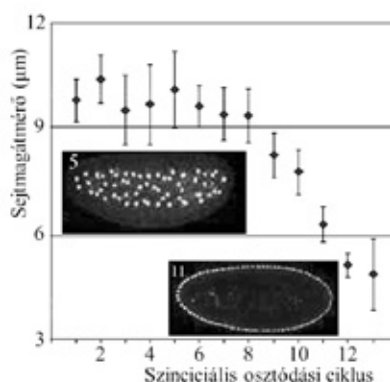
5. ábra. A muslica-embriógenézis első kilenc stádiumában a fehér pöttyként feltűnő sejtmagvak nagyok, a citoplazma mélyén vannak, távol a sejthártyától.

A citoplazma egy szincícium: egyetlen sejt sok-sok sejtmaggal.

Az anti- $\alpha 4$ -tubulin ellenanyaggal folytatott vizsgálatok világosan megmutatják, hogy az $\alpha 4$ -tubulin, ugyanúgy, mint az $\alpha 1$ -, illetve az $\alpha 3$ -tubulinok, beépül a MT-okba (6. *ábra*). Az is nyilvánvaló, hogy az $\alpha 4$ -tubulin előszeretettel épül be az ún. interpoláris MT-okba, amelyek az egyik centroszómától a másikig nyúlnak, és követik a sejtmaghártyát (Venkei és mtsai. 2006). Ez a megfigyelés azt jelzi, hogy az $\alpha 4$ -tubulin-molekulák teszik lehetővé, hogy az interpoláris MT-ok kapcsolatban legyenek a sejtmaghártyával. Nem véletlen, hogy az embriógenézis kezdeti szakaszában a sejtmagok nagyok, görbületi sugaruk kicsi, és az egyébként meglehetősen merev MT-ok anélkül követhetik a sejtmaghártya görbületét, hogy eltörnének (5. és 7. *ábra*). Ám amint a magok a sejtthártya közelébe érnek, és azt támpontként használhatják, már nincs szükségük az interpoláris MT-okra, a sejtmagvak mérete a korábbinak felére, harmadára csökken (7. *ábra*; Venkei és mtsai. 2006).



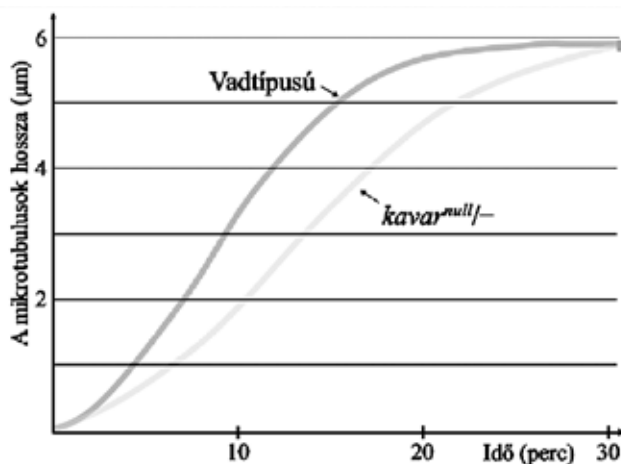
6. *ábra*. A konstitutív $\alpha 1$ - és $\alpha 3$ -tubulin, valamint az $\alpha 4$ -tubulin egyaránt a MT-ok alkotója. Az $\alpha 4$ -tubulin előszeretettel van jelen azokban az ún. interpoláris MT-okban, amelyek a sejtmaghártya mentén futnak, az egyik centroszómától a másikig (\searrow).



7. *ábra*. A sejtmagátmérő változása az osztódási ciklusok során a muslicaembriókban.

Interpoláris MT-ok és a centroszómák pozicionálása

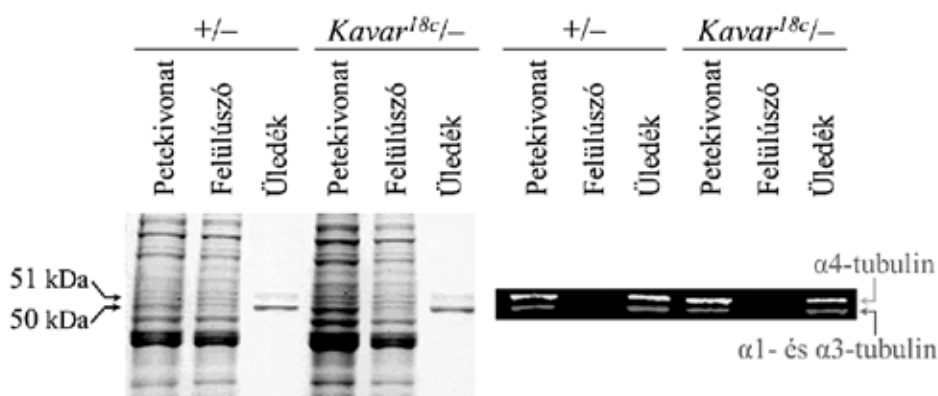
Az $\alpha 4$ -tubulin szerepére azok az *in vitro* kísérletek derítettek fényt, amelyekben a MT-ok növekedését követtük nyomon az idő függvényében. A kísérlet menete a következő volt. Citoplazmát gyűjtöttünk vad típusú (+/-), valamint *kavar^{null}/-* nőstények petéiből, mely utóbbiakban nincs $\alpha 4$ -tubulin. A citoplazmához GTP-t adtunk, segített a MT-ok képződését és növekedését, majd megmértük a képződött MT-ok hosszát. Nem kis meglepetésünkre 30 perc alatt a MT-ok egyforma hosszúra növekedtek. Ám a MT-ok nyolc perc elteltével és $\alpha 4$ -tubulin jelenlétében mintegy kétszer olyan hosszúra növekedtek, mint $\alpha 4$ -tubulin nélkül (8. ábra). Ez a megfigyelés azt jelenti, hogy az $\alpha 4$ -tubulin a MT-ok gyors növekedéséhez szükséges (Venkei és mtsai. 2006). Igyekezettük érthető, hiszen az embrióban egy ciklin/ciklin-dependens-kináz „óra” szabályozza a magosztódás-ciklusokat. Akkor is, ha a centroszómák a sejtmaghártya mentén az ellentétes pólusokba jutottak, és akkor is, ha nem. A *kavar^{null}/-* nőstények petéiben, $\alpha 4$ -tubulin hiányában a MT-ok lassan növekszenek, a centroszómákat csak csekély mértékben tudják elkülöníteni, azok lekésik a ciklus eseménysorozatát, nem képződnek magorsók, a sejtmagvak nem osztódnak, az embriók elpusztulnak, a nőstények sterilek.



8. ábra. A MT-ok méretének változása *in vitro* polimerizáció során $\alpha 4$ -tubulin jelen- és távollétében, rendre vad típusú (+/-), valamint *kavar^{null}/-* nőstények petéiből izolált citoplazmában.

Azt, hogy miként okozzák a *Kavar^{18c}*-kódolt E82K- $\alpha 4$ -tubulin-molekulák MT-bojtok képződését, a következő kísérlet eredményei nyomán értettük meg

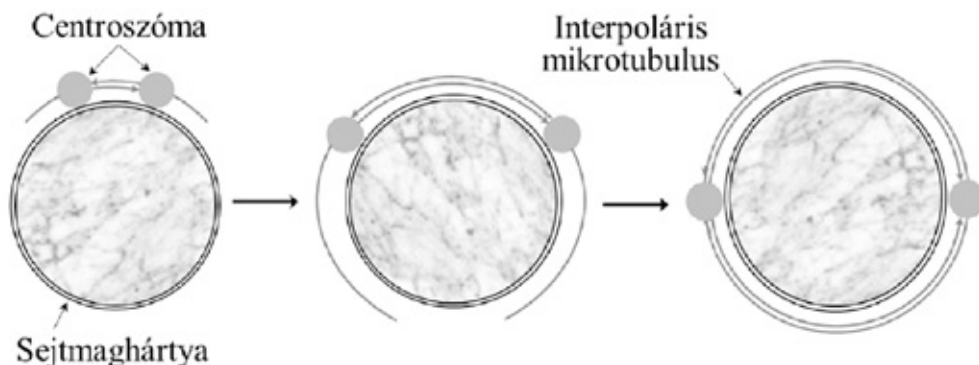
(9. ábra). Vadtípusú (+/-), valamint *Kavar^{18c}/-* nőtények petéiből citoplazmát gyűjtöttünk, bennük MT-ok képződését indukáltuk, a mintákat lecentrifugáltuk, hogy a MT-ok leülepedjenek. Mintát gyűjtöttünk a petekivonatból, a felülúszóból, valamint az üledékből. A mintákból fehérjét izoláltunk, és alkotóit gélelektroforézissel elválasztottuk. Anti- α 4-tubulin, valamint anti- α 1- és α 3-tubulin ellenanyaggal megvizsgálva a mintákat, arra derült fény, hogy az E82K- α 4-tubulintmolekulák beépülnek a MT-okba (9. ábra). Minthogy az E⁸²→K aminosav-csere miatt az E82K- α 4-tubulin molekulákban a GTP-kötés, a β -tubulinnal történő kapcsolódás bizonytalan, a normálisnál rövidebb MT-ok képződnek (1. és 3. ábra). Olyannyira rövidek, hogy nem tudják a centroszómákat az ellentétes pólusokba tolni.



9. ábra. A *Kavar^{18c}*-kódolt E82K- α 4-tubulintmolekulák beépülnek a MT-okba.

A centroszómák pozicionálása

Munkánk során arra derült fény, hogy az α 4-tubulin-molekuláknak ahhoz szükségesek, hogy (i) az interpoláris MT-ok rövid idő alatt kellő hosszúságúra növekedjenek, és (ii) mindeközben kapcsolatban legyenek a sejtmaghárttyával, követhessék annak görbületét. Növekedésük közben a poláris MT-ok a centroszómákat a sejtmaghárttya mentén az átelleni pólusokba tolják, hogy aztán lehetővé tegyék ép magorsók képződését, a magosztódások lefolyását (10. ábra). Az embriógenézis kezdetén, amikor a sejtmagvak még a citoplazma mélyén, a sejthárttyától távol vannak. A fent bemutatottak alapján megismertük az α 4-tubulin szerepét, és a centroszómák elkülönülésének új, korábban ismeretlen mechanizmusát írtuk le (10. ábra; Venkei és mtsai. 2006).



10. ábra. Az interpoláris MT-ok, miközben gyorsan növekszenek és a sejtmaghártyához tapadnak, a centroszómákat az átelleni pólusokba tolják. A centroszómák mozgása akkor ér véget, amikor az ellentétes irányból érkező MT-ok egyforma erővel tolják őket.

Köszönetnyilvánítás

Az itt bemutatott kutatások sikere elsősorban két kiváló doktoranduszhallgátónak köszönhető, Gáspár Imrének és Venkei Zsoltinak. Kutatásaink anyagi fedezetét egy MTA (B08 211), egy OTKA (NI 69180) kutatási program, valamint a Szegedi Tudományegyetem Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskolája biztosította.

Irodalom:

- ERDÉLYI, M. AND SZABAD, J.: Isolation and characterization of dominant female sterile mutations of *Drosophila melanogaster*. I. Mutations on the third chromosome. *Genetics* 122: 111–27. 1989.
- MATTHEWS, K. A., REES, D. AND KAUFMAN, T. C.: A functionally specialized α -tubulin is required for oocyte meiosis and cleavage mitoses in *Drosophila*. *Development* 117, 977–91. 1993.
- MÁTHÉ, E., BOROS, I., JÓSVAY, K., LI, K., KAUFMAN, T.C. AND SZABAD, J.: The Tomaj mutant alleles of α -tubulin67C reveal a requirement of the encoded maternal specific tubulin isoform in the sperm aster, the cleavage spindle apparatus and neurogenesis during embryonic development in *Drosophila*. *Journal of Cell Science* 111: 887–96. 1998.

- VENKEI Z. AND SZABAD J.: The *Kavar*^D dominant female-sterile mutations of *Drosophila* reveal a role for the maternally provided α -tubulin4 isoform in cleavage spindle maintenance and elongation. *Molecular Genetics and Genomics* 273: 283–89. 2005.
- VENKEI, Z., GÁSPÁR, I., TÓTH, G. AND SZABAD J.: α 4-tubulin is involved in rapid formation of long microtubules to push apart the daughter centrosomes during early *Drosophila* embryogenesis. *Journal of Cell Science* 119: 3238–48. 2006.

Együttműködés egyenlő hatékonyság – hisztonokat módosító fehérjekomplexek működése a sejtmagban

Összefoglaló

Az élő sejtek működését meghatározó genetikai program megőrzése, átadása és kifejezése DNS és fehérjék sokaságának dinamikusan változó kölcsönhatásait igényli. Ez biztosítja, hogy a DNS elfér a sejtmagban, épségét megőrzi, és részei mint programcsomagok sejtépítő molekulák szintézisét irányítják. A fehérjék ezekben az összetett folyamatokban nagyon gyakran nem mint egyedi molekulák, hanem mint makromolekulák komplexei vesznek részt. Kutatócsoportunk ilyen sejtmagi fehérjekomplexek felépítését és szerepét vizsgálja. Olyan kérdésekre keresünk válaszokat, hogy hogyan szabályozott a DNS összecsomagolása, az RNS-átiratokat szintetizáló enzim működése, a kromoszómák fennmaradása. Az összefoglaló a kromatin szerveződését szabályozó hiszton acetiltranszferáz (HAT) komplexek működési sajátosságainak megismerésére végzett munkánkba és az abban elért eredményeinkbe ad betekintést.

HAT komplexek nyitnak utat a gének olvasásához

A genom szekvenálási programok eredményeként pontosan tudjuk, mennyi egy-egy élőlény sejtjeinek DNS-tartalma. Az emberi kromoszómákat alkotó 46 db DNS óriásmolekulában a négy nukleotid alkotóegység (A, G, C, T) több mint 3 000 000 000 párja található összesen. Ezek sorrendje jelenti a genetikai információt. Hárommilliárd bázispárnnyi DNS óriási mennyiség, még ha sejtenként csak két-két molekula van is belőle; a teljes hossza lineárisan kiterítve közel két méter lenne, a nukleotidok sorrendjének leírása pedig egy írógéppel több hét időt igényelne. A sejtek magjában is természetesen csak szorosan összecsomagolva fér el ennyi DNS. Csomagolása olyan csodálatosan precíz, hogy tetszőleges részei a sejt életfunkciói támasztotta igény szerint kicsomagolhatók, és ezzel hozzáférhetővé tehetők a genetikai információ olvasására.

A csomagolás egységei a nukleosómák. Egy-egy nukleosómát bázikus hisztonok oktamerjéből álló fehérjemag (2 x (H2A, H2B, H3 és H4)) és az arra tekeredő DNS alkot (1. ábra). A gyöngyfüzéryszerű nukleosómasorozatokban minden egység közel 200 bázispár DNS-t tartalmaz. A hiszton aminosavoldalláncok pozitív töltései és a DNS cukor-foszfát lánc negatív töltései miatt a DNS és fehérjék között erős kölcsönhatások jönnek létre a nukleosómákon belül és szomszédos nukleosómák között egyaránt. A hisztonokra feltekeredett DNS információtartalma ezért nem olvasható. Semlegesíteni lehet azonban a pozitív töltéseket pl. a lizin aminosav-oldalláncokon elhelyezett acetilcsoportokkal. Ez a DNS-fehérje kapcsolat gyengülését okozza. Erre képesek a hiszton acetiltranszferáz enzimek. Működésük eredményeként a DNS és hiszton kapcsolat meglazul, és út nyílik a nukleotid sorrend jelentette információ átmásolására a másik nukleinsav-féleség, az RNS-molekula szintézisével. Az RNS-ek a sejtmagból a citoplazmába jutva, ott fehérjék szintézisét vezérlik, amelyek pedig elvégzik minden munkát a sejtben, legyen az építés, bontás, jeltovábbítás vagy épp szerkezetalkotás.

Többsejtű élőlények rokon szerkezetű, de eltérő működésű hisztonmódosító fehérjekomplexei: SAGA és ATAC

Több mint tíz éve vizsgáljuk a HAT enzimek szerepét a gének működésének szabályozásában ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*) kísérleti modellt és humán sejteket használva. Munkánk egyik korai eredménye az elsők között szolgáltat bizonyítékként arra, hogy többsejtű élőlényekben ugyanaz a HAT enzim több komplexnek is része, és ezzel változatos szerepet tölthet be. A génműködés szabályozásban szerepet játszó GCN5 HAT enzimet először ugyanis az egysejtű élesztőben azonosították mint az ún. SAGA komplex alegységét. Mi megmutattuk, hogy muslica és emberi sejtekben is a GCN5 egy másik fehérjeeggyüttesnek, az ún. ATAC HAT komplexnek is alkotója (Muratoglu és mtsai. 2003). Részletes genetikai és sejtbiológiai analízissel bizonyítottuk, hogy a két komplex – annak ellenére, hogy ugyanazt a HAT enzimet tartalmazza – eltérő hisztonoldalláncokat módosít, másként változtatja meg a kromatinszerkezetet, és mindennek eredményeként, eltérő gének működését szabályozza.

Az eltérő funkciót jól tükrözi a megváltozott hiszton módosítási mintázat, ami akkor látható, ha a SAGA és ATAC komplexek egy-egy specifikus alegységének képződését génjük mutációjával megakadályozzuk. Az ADA2b fehérje a SAGA komplex alkotója. Génjének inaktiválása (*Ada2b*) a nukleo-

szóma alkotó 3-as hiszton (H3) 9. és 14. lizin oldalláncán (K9/K14) csökkent mértékű acetilációt (ac) eredményez (2. ábra). A SAGA komplex tehát a H3K9ac és H3K14ac módosítások kialakításában játszik szerepet (Pankotai és mtsai. 2005). Az ATAC komplexben az ADA2 fehérjének egy másik változata (ADA2a) van együtt a GCN5 acetiltranszferázzal. Ha ennek a génjét (*Ada2a*) inaktívaljuk, akkor csökkent szintű 4-es hiszton (H4) 5. és 12. lizin acetiláció mutatható ki az állatok kromoszómáin (2. ábra) (Ciurciu és mtsai. 2006). Különös módon a SAGA és az ATAC komplexek – bár számos alegységüket tekintve különböznek egymástól – a GCN5 HAT enzimet tartalmazó moduljukban, amit összesen négy polipeptid alkot: GCN5, SGF29, ADA3 és ADA2, csak a legutóbbi tekintetében mutatnak különbséget. Ez arra utal, hogy az ADA2 fehérje természete, vagyis az, hogy az ADA2a vagy ADA2b variáns alkotója-e a HAT modulnak, meghatározza azt, hogy melyik hiszontípus, a H3 vagy H4 lizin oldalláncái acetilálódnak. Az előbbihez a SAGA, az utóbbihoz az ATAC komplex működése szükséges. Legegyszerűbben ezt úgy képzelhetjük el, hogy az ADA2 fehérje, a komplexben kölcsönhatva az acetiltranszferáz aktivitású GCN5-tel, azt az egyik vagy a másik hisztonra „irányítja”. Az igazsághoz meg kell mondani azonban, hogy bár a két komplex jól megkülönböztethető szerepe a H3 és H4 acetilációt tekintve egyértelmű, azt, hogy ebben a GCN5 mindkét esetben közvetlenül vesz részt, nem tudjuk biztosan. Ez azonban nem változtatja meg az ADA2 feltételezett meghatározó szerepét, és ennek a bizonyítása általános vonatkozásai miatt is érdekes. Az ugyanis, hogy egy fehérje specifikussága egy másikkal történő kölcsönhatása által szabályozott, nagyon elegáns megoldást kínál a funkcionális sokoldalúság biztosítására. A genomprojektek egyik érdekes eredménye a sok DNS-szekvencia megismerése mellett pontosan annak a felismerése, hogy rendkívül eltérő fejlettségű élőlények nagyon hasonló számú egyedi fehérje birtokában képesek változatos funkciók megvalósítására. A fehérjék száma és a fejlettséggel járó sokoldalúság közötti ellentmondás feloldásához fontos annak felismerése, hogy az egyes fehérjék kapcsolatrendszere hogyan bővíti azok működési variabilitását. Erre szolgálhat példaként az ADA2a és ADA2b szerepe a SAGA és ATAC HAT komplexekben. Valóban, kísérleteink igazolták az ADA2 fehérje specifikusságot módosító szerepét. Az állatokban olyan hibrid fehérjéket előállítva, amelyek a két ADA2 részleteit tartalmazták megállapítottuk, hogy a fehérje karboxil-terminális része meghatározó a komplex működésének specifikítását tekintve: az első részükben ADA2b, a második részükben ADA2a fehérjének megfelelő részt tartalmazó hibrid fehérjék, mint ADA2a működtek, és az ATAC komplexbe épülve a H4 acetilációban vettek részt (Vámos és Boros 2012).

Hiszton acetiláció gének működését egyedileg és koordináltan is szabályozhatja

A GCN5-öt tartalmazó két HAT komplex működésének gátlása biokémiailag hiszton acetiláció változást, fiziológiailag muslicák fejlődésének megrekedését okozza az egyedfejlődés különböző fázisaiban. A két jelenség között az okozati kapcsolatot a gének megváltozott működése jelenti, ami a hisztonmódosítások megváltozásának eredménye és a fejlődési rendellenességek okozta pusztulás közvetlen okozója. A teljes génkészletre kiterjedő génműködésváltozás jellemzésére ún. mikroarray hibridizációs kísérleteket végeztünk, amelyekben 18 000 RNS szintjét hasonlítottuk össze olyan mutáns állatokból származó mintákban, amelyek nem tartalmazzák a SAGA, ill. az ATAC komplexek hiszton acetilációban szerepet játszó moduljának valamelyik alkotóját (*Gcn5*, *Ada3*, *Ada2a* ill. *Ada2b* mutánsok) (3. ábra) (Pankotai és mtsai. 2010). Az összehasonlítások tükrözik az egyes komplexek eltérő hatását a génműködésre. Az ATAC komplex hibája több ezer gén transzkripciójának változását okozza. A SAGA sokkal kisebb számú, specifikus funkciókat betöltő gén hatékony működéséhez szükséges. Részletesen analizálva egyes kiválasztott géneket és géncsoportokat megállapíthattuk azt is, hogy az ATAC az egyedfejlődés hormonális szabályozását végző gének aktivitásának meghatározásán át befolyásolja több ezer gén működését. A SAGA pedig a stressz elleni védelem és az immunitás ősi formáiban szerepet játszó gének működését modulálja (Zsindely és mtsai. 2009).

A hisztonmódosítások egymással összekapcsolódóan alkotnak génszabályozási jelrendszert

A fentiek ismeretében felmerül a kérdés: milyen molekuláris kölcsönhatásokkal és hogyan okozza a hiszton acetiláció változatos gének százainak vagy ezreinek is működésváltozását? A választ azt feltételezve adhatjuk meg, hogy az acetiláció – és ahhoz hasonlóan más hisztonmódosítások is – jelzésként szolgál a DNS-molekulákon ható fehérjék számára. Ez a jelrendszer biztosítja, hogy a kromatin állomány összetömörödjik vagy fellazul, és hogy a DNS-hez specifikus fehérjék hozzáférnek vagy nem. Megfelelő módosításokkal a nukleoszómák elrendeződése úgy változik meg a genom kiválasztott részein, hogy ott lehetővé válik a gének működése. Ezt a rendkívül összetett kromatinmódosítási jelrendszert, amit összefoglalóan az epigenetikai hatások összességének tekintjük, csak napjainkban tárja fel a molekuláris biológia. Munkacsoportunk egyik

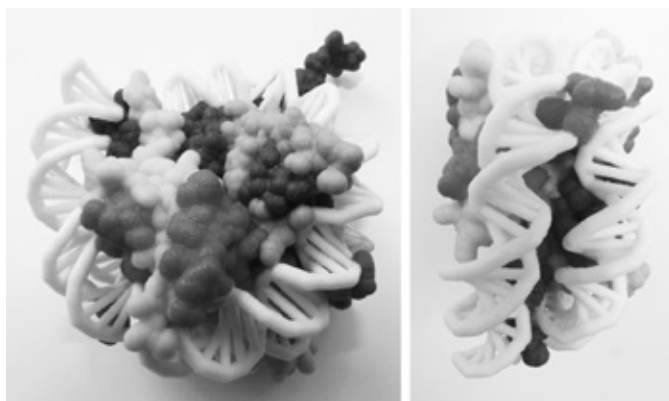
hozzájárulása ehhez egy szép példa bemutatása arra, hogyan képesek különböző módosítások egymással együttműködve kiváltani alapvetően eltérő hatásokat (4. ábra) (Ciurciu és mtsai. 2008). Az általunk vizsgált ATAC komplexszel létrehozott hiszton acetiláció olyan kromatinszerkezeti átalakulást indít el, ami hisztonok foszforilációját is elősegíti. E két módosítás együttesen a kromatin fellazulását és gének működését eredményezi. Az acetiláció elmaradása esetén a foszforilációt végző kináz enzim nem képes a nukleoszóma közelébe férkőzni, bár ott van a sejtmagban. Ezért elmarad a foszforiláció, hiányában pedig egy másik módosítási forma, a metiláció kerül előtérbe. A metilált hisztonoldalláncokhoz pedig olyan fehérjék kapcsolódnak, amelyek a kromatint még szorosabban összetömörítik, megakadályozva ezzel a génműködést.

Irodalom:

- CIURCIU A., KOMONYI O., PANKOTAI T., BOROS I.: The *Drosophila* histone acetyltransferase GCN5 and transcriptional adaptor ADA2a are involved in nucleosomal histone H4 acetylation. *Mol. Cell Biol.* 26(24): 9413–9423 (2006)
- CIURCIU A., KOMONYI O., PANKOTAI T., BOROS I.M.: Loss of ATAC-specific acetylation of histone H4 at Lys12 reduces binding of JIL-1 to chromatin and phosphorylation of histone H3 at Ser10. *J. Cell Science* 121 (20): 3366–3372. 2008.
- MURATOGLU S., GEORGLEVA S., PAPAI G., SCHEER E., ENUNLU I., KOMONYI O., CSERPAN I., LEBEDEVA L., NABIROCHKINA E., UDVARDY A., TORA L., BOROS I.: Two different *Drosophila* ADA2 homologues are present in distinct GCN5 histone acetyltransferase-containing complexes. *Mol. Cell Biol.* 23: 306–321. 2003.
- PANKOTAI T., KOMONYI O., BODAI L., UJFALUDI ZS., MURATOGLU S., TORA L., SZABAD J., BOROS I.: The homologous *Drosophila* transcriptional adaptors ADA2 a and ADA2b are both required for normal development, but have different functions. *Mol. Cell Biol.* 25(18): 8215–8227. 2005.
- PANKOTAI T., POPESCU C., MARTIN D., GRAU B., ZSINDELY N., BODAI L., TORA L., FERRÚS A., BOROS I.: Genes of the ecdysone biosynthesis pathway are regulated by the dATAC histone acetyltransferase complex in *Drosophila*. *Mol. Cell Biol.* 30(17): 4254–4266. 2010.
- ZSINDELY N., PANKOTAI T., UJFALUDI Z., LAKATOS D., KOMONYI O., BODAI L., TORA L., BOROS I.M.: The loss of histone H3

lysine 9 acetylation due to dSAGA-specific dAda2b mutation influences the expression of only a small subset of genes. *Nucleic Acids Res.* 37(20): 6665–6680. 2009.

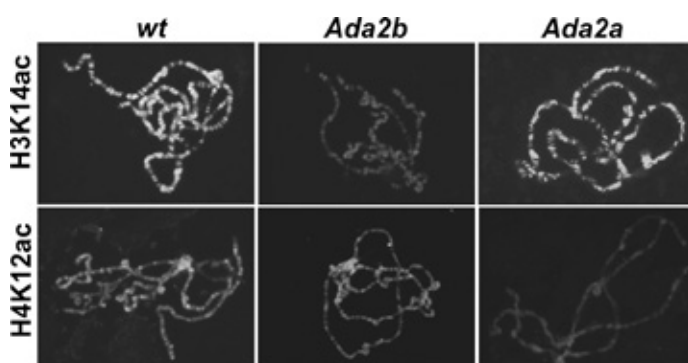
- VÁMOS E., BOROS I.M.: The C-terminal domains of ADA2 proteins determine selective incorporation into GCN5-containing complexes that target histone H3 or H4 for acetylation. *Febs Let.* 586(19): 3279–3286. 2012.



1. *ábra.* A nukleoszóma. A korong alakú fehérje-DNS komplex átmérője kb. 10 nm. A központi hiszton oktamer négyféle alkotói eltérően jelöltek.

A körjük feltekeredő 146 bp DNS kettős spirál fehérrel jelzett.

A modell jól szemlélteti a DNS és hisztonok szoros kapcsolatát, ami a hiszton aminosav oldalláncok módosításaival változtatható.

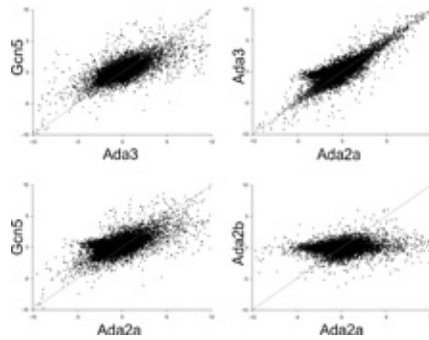


2. *ábra.* Drosophila óriás kromoszómák acetilált hiszton 3 14-es lizint (H3K14ac) és hiszton 4-es 12-es lizint (H4K12ac) felismerő ellenanyaggal festve.

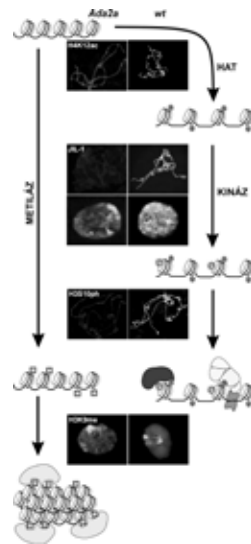
A minták vad típusú (wt), *Ada2a* és *Ada2b* mutáns muslicákból készültek.

Látható a csökkent H3 vagy H4 acetilációs szint

Ada2b, illetve *Ada2a* mutáns állatokban.



3. ábra. Génműködésváltozások páronkénti összehasonlítása SAGA és ATAC komplexek alegységeinek mutációit tartalmazó állapotokban. Az plotok minden pontja egy-egy génnek megfelelő mRNA mikroarray hibridizációval meghatározott szintjét mutatja log2 skálán. Az *Ada2a* vs *Ada3* összehasonlítás (jobb felső plot) jelzi, hogy a két fehérje azonos komplex (ATAC) alegysége, hiányuk a gének nagy részét tekintve hasonló változást okoz. Az *Ada2a* és *Ada2b* mutánsok összehasonlítása nem mutatja a mRNA-szintek változásának korrelációját jelezve, hogy ezek a fehérjék eltérő komplexek alkotói.



4. ábra. Az ATAC acetiltranszferáz komplex működése elősegíti a hisztonok foszforilációját, ami a kromatinszerkezet fellazulásához vezet, és a génműködésnek nyit utat (jobb oldalon). Az ATAC működés hiányában (bal oldalon) hiszton metiltranszferáz működése válik meghatározóvá, ami a kromatin génműködést akadályozó összetömörödéséhez vezet. A középső rész vad típusú (wt) és ATAC mutáns (*Ada2a*) állatok specifikus ellenanyagokkal festett kromoszómáin és sejtmagjain mutatja a létrejött hisztonmódosításokat.

A modern neurofiziológia szegedi története

Szegeden az idegélettan kutatásának története mintegy 60 évre tekint vissza. Általában Magyarországon az idegélettan évszázadokon keresztül hagyományosan hátrányban volt a morfológiával szemben, így – tekintettel a hozzá szükséges módszerek relatív fejletlenségére – az agy élettanának kutatásában elsősorban a pszichológiai vizsgálatok domináltak. A szegedi Élettani Intézet igen jó hírű volt elsősorban sportorvosi és anyagcsere jellegű problémák kutatásában már a két világháború között is, azonban lényeges idegélettani kutatások itt nem folytak.

A modern idegtudományi vizsgálatok Szegeden az 1950-es évek második felében kezdődtek olyan egyéniségek Szegedre kerülésével, akik magukkal hozták a módszertani alapokat. A modern élettan bevezetését ugyanis elsősorban az hátráltatta, hogy az akkori körülmények között nagyon nehézkes volt a nyugati műszerek beszerzése, hazai műszeripar pedig nem volt, vagy nem volt hozzáférhető egyszerű kutató számára. A másik nehezítő körülmény a határok zártsága és a közvetlen érintkezés hiánya volt a szakma nagyjával. Nagy szerepet játszott az is, hogy ebben az időben történt a tudományos nyelv angolra való átállása is. A kutatók jelentős része hozzászokott a német nyelvű közléshez, és nehezen szokta meg a fokozatosan egyeduralkodóvá váló angol nyelvet. Viszont ezek a mai szemmel elképzelhetetlen hátrányos viszonyok nyitottak alkalmat arra, hogy innovatív egyéniségek ötleteikkel világgraszoló eredményeket érjenek el.

A kezdet

Az 1956-os év nagy változást jelentett az Élettani Intézet életében is. Az intézet munkatársai nagyrészt disszidáltak, ezért az intézet vezetését az akkor adjunktusi rangban levő, 1955-ben Szegedre kerülő Pórszász Jánosra bízta. Pórszász János mint megbízott tanszékvezető nagyon aktív – elsősorban diákkori – munkát indított el. Lefektette azon metodikai alapokat, melyek később lehetővé tették a korszerű neurofiziológiai vizsgálatokat. Kutatásait még a Palmer-féle kormozott kimográfán kezdte, később kezdett el korszerűbb eszközökkel dolgozni.



Pórszász János
(1923–1974)

Sokoldalú érdeklődési területeinek egyike a bulbaris cardiovascularis központok elektrofiziológiája és a vérnyomás szabályozásában betöltött szerepe volt. Ennek kapcsán hazánkban elsőként alkalmazott egysejt („single unit”) elvezetésére alkalmas üveg mikroelektródát a vagus vasodepressor pályájának kutatása kapcsán (Pórszász és mtsai., 1959, 1962). Korát megelőzve ő vezettette be az ún. egyrostvizsgálatokat is a szenzoros idegekben és ezen belül a vagusban futó afferens rostok jellemzésére. Nagy csalódás volt számára, hogy 1958-ban nem ő nyerte el az intézetvezetői megbízást.

Obál Ferenc professzor kinevezése az Élettani Intézet élére új szint jelentett a szegedi élettan történetében. Ő volt az első civil, aki elektroencefalográfiával foglalkozott hazánkban (a katonai orvosi szolgálatban Walsa Róbert néhány évvel korábban vezette be ezt a módszert). Szegedre érkezése (1958) után bekapcsolódott a Földi Mihály által vezetett témába: a nyaki nyirokerek és az agyi működések kapcsolatának kutatásába. A probléma, amit kutattak, igen izgalmas volt. Az agyban nincsenek nyirokerek. Mégis, a nyaki nyirokerek lekötése, elzáródása számos agyi tünetet okoz. Ez a máig is rejtélyes probléma a szegedi kutatóhelyek példaszerű együttműködését eredményezte, és – ha német nyelven is – nagyszámú nemzetközi közlést (Csanda és mtsai., 1968) eredményezett. Sajnos Földi Mihály hirtelen Németországba távozása miatt e téma kutatása félbeszakadt, a nyirokrendszer és az agy kapcsolatára azóta sem derült fény. Az elektroencefalográfia viszont meghonosodott, amit egy

akkor világviszonylatban is kiváló Galileo gyártmányú EEG-készülék Szegedre telepítése segített elő.



Orbál Ferenc sr.
(1916–2013)

Obál Ferenc már Marosvásárhelyen, előző munkahelyén kezdett el a hőszabályozással foglalkozni. Szegeden ebből a témából írta tudományos doktori disszertációját. Elsősorban ismételten adott gyógyszerek hőmérsékleti hatásaival, valamint a hipoxiás hipoxia hőszabályozási és anyagcserehatásaival foglalkozott. A gyógyszerek kutatása kapcsán felismerte a születőben levő informatika, a szabályozáselmélet jelentőségét (Obál, 1966), és ebben az irányban értékelte eredményeit. Szegeden írta meg nagydoktori disszertációját a nagy hírű Kalmár László professzorral együttműködve. Emellett értékes munkát végzett a szegedi EEG-konzultáns szerepének ellátásával.

Madarász István akkor adjunktusként dolgozott. Ritka lehetőségként ösztöndíjat nyert 1967-ben Pármába, ahol Arnaldo Arduinivel dolgozott, majd Baselbe, ahol Marcel Monnier munkatársa lehetett. Itt ismerkedett meg és „hozta haza” mind a macska látórendszerének mikroelektrodás kutatásának alapjait (Cavaggioni és mtsai., 1968), mind az átlagolt kiváltott vizuális potenciálok akkor Európában is ritkán alkalmazott technikáját. Nagy előrelépést jelentett az NTA-512 analízátor érkezése, amely bár eredetileg nukleáris mérésekre tervezett műszer volt, igen jó szolgálatot tett különösen a kiváltott válaszok vizsgálatában, és jelentős előrehaladást ért el az EEG

számítógépes analízisében. Szegeden történt az első magyarországi teljesítménysűrűség-spektrum számítása is.

Jelentősen javította az idegtudományi kutatások helyzetét Szegeden Fehér Ottó professzor kinevezése az akkori JATE Állatélettani, a későbbi Összehasonlító Élettani Intézete élére (1967). Szegeden az 1960-es években két egyetem volt. Ennek következményeként két idegtudományi kutatócsoport alakult ki: a SZOTE Élettani Intézete és a JATE Összehasonlító Élettani Intézete. A két intézet között jó a kapcsolat, bár az újszegedi élettan, ahogyan ezt Szegeden nevezik, inkább az Akadémia Szegedi Biológiai Kutatóközpontjával, illetve a Neurológiai Klinikával folytat kollaborációt.



Fehér Ottó

Fehér Ottó egy kisebb megszakítással 1988-ig volt tanszékvezető. Ezzel az addig csak morfológiával foglalkozó (és nagyszerű eredményeket elérő) intézet is bekapcsolódott az idegéletteni kutatásokba. Fehér Ottó elsősorban metodikai tudásával tűnt ki. Világviszonylatban is nagyon hamar alkalmazta az üveg mikroelektrodát in vivo állatkísérletben. Sente Magdolnával végezte első szegedi kísérleteit (Sente és Fehér, 1976). Altatott macskán és patkányokon végzett kísérleteiben sikerült

az agykéreg működéséről új eredményeket elérni (Toldi és Fehér, 1980). In vivo körülmények között elsőként sikerült Szegeden az agykéreg auditorikus, motoros és asszociatív területeiről egysejttevékenységet regisztrálni. Ezenkívül agykérgen végzett fehérjeinkorporációs vizsgálatokat Rojik Imrével (Rojik és Fehér, 1980). Eredményei közül kiemelkedők a ganglion cervicale superiuson végzett elektrofiziológiai és biokémiai vizsgálatok, amelyeket Joó Ferencsel és Joachim Wolff-fal végzett (Wolff és mtsai., 1979).

Ezek voltak a kezdeti évek. Jellemző volt rájuk, hogy a 70-es évek végéig nem volt lehetőség a legtöbb kutató számára nyugati tanulmányútra, és az anyagi lehetőségek – legalábbis a két szegedi élettani intézet számára – meg lehetőségen korlátozottak voltak.

A második generáció

Az 1970-es évek közepén merült fel a kérgi EEG-szinkronizáció és a basalis előagy kapcsolatának problematikája. Az ekkor elért eredményekben nagy része volt ifjabb Obál Ferencnek, aki hatalmas munkabírással és lelkesedéssel vette rá az Élettani Intézet jelentős részét a téma kutatására. Kezdetben patkányok preoptikus areáját nagyfrekvenciás ingerléssel melegítve sikerült EEG-szinkronizációt kiváltani, majd a kapszaicin-előkezelés hatását vizsgálták melegben tartott patkányok alvására (Benedek és mtsai., 1976, 1980). Később Benedek György és ifj. Obál Ferenc szisztematikusan pontról pontra elektromosan ingerelte a basalis előagyat macskában. A vizsgálatok igazolták a preoptikus régió már korábban leírt szinkronizációs, hipnogén szerepét, sőt szisztematikus tanulmány bizonyította az ennél a régiónál rostralisabban fekvő tuberculum olfactorium hipnogén szerepét is. A vizsgálatok csúcspontján éber macskában random ingerléssel bizonyították a hipnogén hatást (Benedek és mtsai., 1981). A téma szisztematikus kutatása a 80-as évek derekáig tartott, és több nemzetközileg is sikeres közlemény jelent meg belőle. Érdekessége a vizsgálatoknak, hogy más csoportok ugyanennek a basalis régiónak deszinkronizáló, alvást gátló szerepét mutatták ki. Másik sikeres témájuk az antidepresszánsok alvásra gyakorolt hatásának vizsgálata volt. Erre gyógyszergyári vizsgálatok kapcsán került sor. Mintegy ezen vizsgálatok melléktermékeként sikerült az amitryptilin, nomifensin és rolipram alvásra gyakorolt hatását összehasonlítani és a közös vonásokat meghatározni. Ezekben a vizsgálatokban oroszlánrészt vállalt Lelkes Zoltán (Obál és mtsai., 1985).



Orbál Ferenc jr.
(1948–2004)

Ifjabb Obál Ferenc folytatta a külső hőmérséklet alvásra gyakorolt hatásának vizsgálatát (Obál és mtsai., 1980, 1995). Ezután – svájci és amerikai tanulmányútján tapasztaltakat felhasználva – elsősorban a növekedési hormon, annak felszabadító hormonja, a GHRH, valamint a prolaktin alvással és egyéb magatartással kapcsolatos szerepével foglalkozott. Kísérleteik szerint a GHRH a lassú hullámú alvást és a növekedési hormon szekrécióját is fokozza (Obál és mtsai., 1988). Az alvásfokozó és az anabolikus hatás együttesen nyugalmi, alvó állapothoz vezet. James Krueger professzorral közösen megalkotott alváselmélete, mely munkásságának talán legjelentősebb eredménye, az alvás kialakulásának és szabályozásának multifokális jellegét hangsúlyozza. Ebben a növekedési hormon szerepe egyrészt az alvást generáló többes neurális kapcsolatokra, másrészt a szinaptikus struktúrákra gyakorolt általános hatása révén nyilvánul meg. Felismerték a citokinek jelentőségét az alvás keletkezésében, kimutatták, hogy a citokinek alvásokozó hatásukat egyrészt az endokrin és a neurotransmitter rendszer befolyásolása, másrészt direkt a neuronokra és a gliára kifejtett úton érik el (Krueger és mtsai., 1999, 2001). Magyarországon elsősorban Kapás Levente, Alföldi Péter és Szentirmai Éva voltak munkatársai. Sajnálatos módon ifj. Obál Ferencet korai halála megakadályozta munkássága kiteljesítésében.

Antal Andrea eredetileg az Összehasonlító Élettani Intézetben kezdte pályafutását. Utána évekig Bodis-Wollner Ivánnál dolgozott Amerikában. Szegeden az orvosegyetemi Élettani Intézetben folytatta munkáját, amelybe új színt hozott: az idegrendszeri betegségek vizsgálatát pszichofiziológiai módszerekkel (Antal és mtsai., 2000). Kéri Szabolccsal közösen szkizofrén, valamint Parkinson-kóros emberek vizsgálata mellett elkezdte a transzkraniális ingerléses vizsgálatokat is, amelyet később a Német Szövetségi Köztársaságban, Göttingenben folytatott.



Obál Ferenc sr. munkatársai körében
(1982)

Érdekes módon gyógyszerek és hőmérséklet-szabályozás témában a mai napig is folytatódnak az idősebb Obál Ferenc által megkezdett kutatások. Először a kalciumcsatorna-blokkolók és a morfium facilitációs interakcióját írták le munkatársai elsőként a világon. A későbbiekben Horváth Gyöngyi munkatársaival az alfa 2-adrenoceptor-agonisták és számos más, az aneszteziológiai gyakorlatban alkalmazott anyagok testhőmérsékletet és fájdalomérzést befolyásoló hatását vizsgálta meg szisztémás, majd pedig intratekális adás folyamán önmagukban, illetve számos kombinációban alkalmazva, amely eredményeket a szakma legjobb folyóirataiban publikálták (Horváth és mtsai., 2007). Ezen munkacsoport kísérleti módszerei közé bevette a telemetriás mérési technikát, amely alkalmas a testhőmérséklet és a motoros aktivitás hosszú távú regisztrálására szabadon mozgó állatban. A magatartás-farmakológiai laboratórium kifejlesztett egy krónikus szkizofréniás állatmodellt, amely számos magatartásterjesztésen igazolt olyan eltéréseket, melyek arra utalnak, hogy ezen állatok számos paraméter tekintetében képesek szimulálni hosszú távon a szkizofréniabetegséget (Petrovski és mtsai., 2013). A magatartásvizsgálatok kiterjednek a kognitív és szenzoros kapuzás és a szociális viselkedés vizsgálatára is.

Benedek György 1980-ban Humboldt-ösztöndíjasként elsősorban Otto Creutzfeldt professzornál ismerkedett meg a modern neurofiziológiai és neuromorfológiai vizsgálómódszerekkel. Ekkor kezdett kibontakozni a párhuzamosan futó látópályák elmélete. Hazajövele után egyrészt macskákon kezdte vizsgálni a corpus geniculatum laterálét elkerülő látópályákat, másrészt a Szemészeti Klinika elektrofiziológiai laboratóriumával kollaborálva az emberi látópálya kutatásába is fogott. Munkássága alatt a fiziológiai és morfológiai kutatásokban Masao Noritával és Yoshemitsu Katohval közösen végzett kísérleteket a macska látórendszerében.

Nagy változást jelentett az Élettani Intézetben, amikor 1986-ban Benedek Györgyöt kinevezték tanszékvezetőnek. Két társprofesszorával, ifj. Obál Ferencel és Jancsó Gáborral együtt egy modern, nyugatias élettani intézetet teremtett meg. Ebben jelentős szerepe volt a rendszerváltásnak, amely lehetővé tette a normális nyugati kapcsolatokat, valamint az egyetem vezetőségének, amely jelentős laboratóriumi területhez juttatta az Élettani Intézetet. Nagy szerepet játszott az intézet életében az angol, majd a német nyelvi oktatás bevezetése az orvostudományban, amely amellett, hogy fejlesztette az oktatók nyelvtudását, anyagilag is megváltoztatta az intézet háztartását.

A macska látórendszerének kutatása 30 éves munkával adatokat szolgáltatott az ún. második látórendszerhez, mely a colliculus superioritól a thalamicus extrageniculatus magokon, a nucleus suprageniculatuson és lateralis posterioron keresztül a kéreg extrastriatalis areájáig, a sulcus ectosylvius mentén húzódó látómezőig, illetve a sulcus suprasylvius körüli areákig és a nucleus caudatusig terjed. Ennek a rendszernek az elsődleges látórendszertől eltérő tulajdonságai vannak. A multimodalitás, a receptív mezők egész látóteret betöltő jellege a retinotopikusan elrendeződő receptív mezők helyett, a panoramikus látótérben megnyilvánuló topografikus megoszlás, a neuronok elsősorban mozgásra való érzékenysége mind arra mutat, hogy ez a látórendszer kiegészítő része (Benedek és mtsai., 1988, a,b, 1996).

Janáky Mártával végzett kísérletekben megteremtették a modern szemészeti elektrofiziológia magyarországi alapjait. Elsősorban a látókérgi kiváltott válasz magyarországi bevezetése fűződik nevükhöz, amelynek fejlődése során meghonosították a mintázott látókérgi kiváltott választ, a multifokális látókérgi kiváltott választ és a multifokális ERG-t is (Janáky és mtsai., 2007). Az elektroretinográfiában bevezették a régebbi, a módszer széles körű elterjedését gátló corneaelektrodát kiváltó bőrelektrodát és az ún. DTL-elektrodát, melyek könnyű alkalmazhatóságuk miatt hamar elterjedtek. Élettani vizsgálataikban elsősorban a sötétben történő (scotopicus) látás, valamint egyes betegségek és a magnocellularis pálya kapcsolatait vizsgálták. Kovács Ilonával

végzett közös kísérletükben kiderült, hogy a látórendszer fejlődése az iskoláskorban érik felnőtt szintre. Ez felvetette, hogy a parvocellularis és magnocellularis pálya érése nincsen szinkronban, a magnocellularis pálya fejlődése elmarad. Ennek tisztázására végeztek vizsgálatokat migrénes betegekben, színvakokban és az ember fejlődése során a kontrasztérzékenység vizsgálata segítségével. A magnocellularis pályával kapcsolatos kísérletekben nagy részt vállalt Braunitzer Gábor (Braunitzer és mtsai., 2010).

Kéri Szabolcs is a párhuzamosan futó látópályák iránt érdeklődött, bár filozófiai, pszichológiai érdeklődése változatos témák felé fordította figyelmét. Először Antal Andreával a Parkinson-kór során keletkező élettani jelenségeket kutatta, majd a szkizofrénia és a korai látópálya-károsodás összefüggését mutatta ki. Világviszonylatban is kiemelkedő eredményként elsőnek mutatta ki a retinális transzmisszióban létrejövő károsodást szkizofrén betegen (Kéri és mtsai., 2002). Ugyanúgy elsőik között mutatta ki x-fragilis szindrómában a magnocellularis károsodást (Kéri és Benedek, 2011).

Jancsó Gábor, egy híres orvosdinasztia harmadik tagja, az Élettani Intézetnek tanszékvezetője is volt 2009 és 2013 között. Munkásságáról részletesen a kötet külön fejezete foglalkozik. Itt is meg kell azonban említeni két fiatal munkatársa, Dux Mária és Sántha Péter nevét, akik önállóan is beírták a nevüket a szegedi idegélettani kutatások történetébe. Dux Mária az agyi erek beidegzésével kapcsolatban végzett alapvető kutatást (Dux és mtsai., 2012), Sántha Péter pedig patkány hátsó gyöki ganglionkultúrában az 1-es típusú vanilloid típusú receptorhoz tartozó áramok kannabiszérzékenységevel kapcsolatban írt le fontos eredményeket (Sántha és mtsai., 2004).

Bari Ferenc eredetileg az alváskutatásban tevékenykedett igen aktívan. Bad Nauheimben Klaus Pleschkától sajátította el az agyi vérkeringés és a véráramlás modern mérésének módszereit (Bari és mtsai., 1993). Miután meghonosította Szegeden a módszereket, az orrnyálkahártya vérkeringésével kapcsolatban folytatott eredményes kutatást. 1994-ben meghívást kapott David Busija laboratóriumába Winston-Salembe. Itt a legmodernebb módszerekkel és kutatási irányzatokkal ismerkedhetett meg. Hazajöve nagyon produktív kutatócsoportot hozott létre elsősorban Domoki Ferenc közreműködésével. Újszülött malacokon és patkányokon végzett kísérletekben a cerebrális iszkémia jelenségét, az agyi perfúzió befolyásolásának problémáit vizsgálta. Gazdag érdeklődési területe kiterjedt a spreading depression, a nitrogén-monoxid-szintáz és a mitochondrialis káliumcsatorna-nyitók agyi iszkémiában betöltött szerepének vizsgálatára is (Farkas és mtsai., 2006). Klinikai szempontból is érdeklődésre tartanak számot azok a kísérletei, amelyek újszülöttek asphyxia miatti 100%-os oxigén-belélegeztetés utáni problémáival foglal-

koztak (Domoki és mtsai., 2006). Farkas Eszterrel és T. P. Obrenovitchcsal együtt bevezette Szegeden a fluorescens, voltage-sensitive festékekkel végzett neuroimaging technikát (Bere és mtsai., 2014).

Kovács Gyula is a macska látórendszerével kezdett foglalkozni, később leuveni tanulmányútjának hatására egyre inkább a majom inferotemporalis areájának kutatásába folyt bele (Kovács és mtsai., 2003). Igazi érdeklődési területe a humán pszichológia volt, amit már szegedi évei alatt elkezdett vizsgálni. Kiteljesedését akkor érte el, amikor elhagyta Szegedet, és budapesti, illetve németországi pszichológiai laboratóriumokban kezdett dolgozni.

2009-ben lejárt Benedek György tanszékvezetői megbízatása. Egyedüli pályázóként Jancsó Gábor nyerte el a tanszékvezetői pályázatot és vette át az intézet vezetését. Nagy energiát fektetett az intézet megszilárdításába, műszerek beszerzésébe, a meglevő metodikák modernizálásába. Számos kitüntetést kapott tudományos és szervező munkájáért.

Fehér Ottó tanítványai közül legsikeresebb a tragikus sorsú Baranyi Attila volt, aki a tanszéket is vezette 1994 és 1996 között. Elsősorban az intracelluláris mikroelektrodával végzett kísérletei emelkednek ki munkásságából. Heterosynapticus facilitációval végzett tanulmánya a Nature-ben jelent meg (Baranyi és Fehér, 1981). Nagy érdeme, hogy modern neurofiziológiai műszerekkel szerelte fel az intézetet. Másik tehetséges tanítványa Toldi József volt, aki 1996 óta vezeti a tanszéket. Tanszékvezetősége alatt változott az intézet neve Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszékre. Toldi sokoldalú tudományos érdeklődést mutatott. Kezdetben az agykéreg multimodális területei és reprezentációs plaszticitása foglalkoztatták. Későbbiekben a perifériás idegek sérülése által okozott központi idegrendszeri változásokat, különösen az ún. cross-modal plaszticitást tanulmányozta (Farkas és mtsai., 2000, Négyessy és mtsai., 2000). Többféle metodikával vizsgálta és jellemezte a perifériás idegi sérülésekkel előidézett regenerációs, kompenzációs mechanizmusokat. Sikeres és gyümölcsöző volt Joó Ferencsel és Joachim Wolff-fal közel 20 éven át tartó kollaborációja. Az utóbbi 15 évben érdeklődése a neuroprotektió irányába fordult: a Vécsei László vezette Neurológiai Klinikával folytat értékes együttműködést a kinureninek neurológiai betegségeken játszott lehetséges szerepéről, a kinurénsav neuroprotektív hatásáról. Fülöp Ferenc gyógyszervegyésszel hármasban olyan szabadalmi oltalommal is védett, új kinurénsav-származékokat állítottak elő, amelyek többféle modellen is bizonyítottan jelentős neuroprotektív tulajdonsággal rendelkeznek, ugyanakkor a vér-agy gáton is könnyen átjutnak (Vécsei és mtsai., 2013). Toldi közvetlen munkacsoportjának több mint húsz éve tagja Farkas Tamás és Kis Zsolt, legújabbán Gellért Levente, de ebből a laborból indult a pályája olyan, ma már

nemzetközileg is ismert kutatóknak, mint Antal Andrea, Völgyi Béla vagy Horváth Szatmár.

Külön meg kell említeni Erdélyi Lajos nevét, aki hosszú évtizedekig igen jó lapokban közölte aprólékos, igényes kutatási eredményeit elsősorban az éticsiga (*Helix pomatia*) idegrendszerének működéséről. Tanszékvezető is volt 1988-tól 1994-ig.

A jelen, inkább a jövő

A jelen élettani kutatások fő jellemzője az, hogy megszűnik a neurofiziológia és a neuromorfológia eddigi merev elválasztása, a kutatók egyaránt használnak neurofiziológiai és neuromorfológiai módszereket is. Másik jellemzője az egyre költségesebb kutatási eszközök használata. Harmadik jellemzőként a genetika bevonulását említhetjük meg az élettani kutatásokba.

Tamás Gábor hosszabb oxfordi tanulmányútján Somogyi Pétertől sajátította el az idegtudomány alapjait. Szegedre visszatérve az Összehasonlító Élettani Intézetben helyezkedett el, és neuromorfológiai valamint neurofiziológiai vizsgálatokkal kezdett foglalkozni. Elsősorban agyszeleteken végez elektrofiziológiai vizsgálatokat, beleértve a patch-clamp technikát. Úttörő kezdeményezésként emberi operáció alatt eltávolított agyszeleten végzett vizsgálatokat. Kísérleteiben rendszeresen használja az immunhisztokémiát is. Vizsgálatai elsősorban az agy gátló interneuronjaira, így a neurogliaform sejtekre vonatkoznak. Értékes megfigyeléseket közölt az axo-axonikus sejtekről, a kérgi kandelábersejtekről, valamint a GABA szinaptikus és extraszinaptikus hatásairól. Nagy nemzetközi érdeklődéssel járt az a felismerése, hogy a GABA bizonyos körülmények között excitatórikus kapcsolatokat képes generálni (Szabadits és mtsai., 2006, Oláh és mtsai., 2009). A Magyar Tudományos Akadémia tagja lett 2012-ben, ezzel az első szegedi élettanász lett, aki elérte ezt a megtiszteltetést.

Sáry Gyula a néhai ifj. Obál Ferencsel kezdett dolgozni alváskutatóként, majd Benedek György mellett, az általa alapított, a macska látórendszerét vizsgáló elektrofiziológia-laborban dolgozott. 2013-ban Jancsó megbízása lejártával ő lett a tanszékvezető. Leuveni PhD-ja megszerzését követően tanulmányútjáról hazatérve Kovács Gyulával létrehozták az Élettani Intézetben a majom-látáslaboratóriumot. Fő témájuk az inferotemporális kéreg, az alak- és formálátásért felelős terület sejtjeinek elektrofiziológiai tulajdonságainak leírása volt. Vizsgálták, hogy milyen feltételek mellett tartják meg ezek a sejtek alakszelektivitásukat, továbbá azt, hogy multiszenzorosan ingerelhe-

tők-e (Sáry és mtsai., 1993, 2008). A laborban az utóbbi években egyre erősebben van jelen a pszichofizikai vonal is, bimodális, illetve pszicholingvisztikai kísérletek formájában is. A leuveni kapcsolat (G. A. Orban és R. Vogels) több közös szerzeményt, számos tanulmányutat és munkalehetőséget biztosított és biztosít ma is. A másik jelentős külföldi kapcsolat az USA-beli Vanderbilt Egyetemmel jött létre (V. A. Casagrande).

2009-ben Bari Ferenc professzor és Farkas Eszter tudományos főmunkatárs az Élettani Intézetet elhagyva az SZTE ÁOK Orvosi Informatika Intézet (2010. július 1-től Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet) tanszékvezetője, ill. tudományos főmunkatársa lett, de mindketten ma is aktív kollaborációs munkakapcsolatban vannak az Élettani Intézetben maradt munkatársakkal, melyet a közelmúltban Domoki Ferenc témavezetésével elnyert, a Nemzeti Agykutató Program részeként megjelenő közös pályázati támogatás is fémjellez. Az Élettani Intézetben maradt munkacsoport Domoki Ferenc vezetésével folytatja az újszülöttek hipoxiás-iszkémiás enkefalopátiájának patomechanizmusát, ill. kezelését célzó kutatásokat. A kísérletek célja ma azonban már nem korlátozódik az agyfelszíni arteriolák aszfixiát követő 1–4 órán belüli vizsgálatára, hanem számos módszertani fejlesztésnek köszönhetően kiterjed a túlélés első 24 órás periódusára, az agykéreg komplex elektrofiziológiai, lézer folt-interferencia kontrasztanalízisen alapuló véráramlási és kórszövettani vizsgálatára. Jelenlegi vizsgálataink középpontjában az újraélesztéshez használt gázkeverékkel adagolható neuroprotekciónak lehetőségeinek vizsgálata áll.

Nagy Attila biofizikai alapokkal kezdte élettani intézeti pályafutását. Elsősorban Benedek Györggyel és Eördegh Gabriellával a basalis ganglionok, valamint a gyrus ectosylvianus anterior körüli látópályák kutatásába kapcsolódott be. 2003-ban nagyon eredményes tanulmányúton volt Bochumban Klaus-Peter Hoffmann-nál, ahol megismerkedett a majmokkal kapcsolatos elektrofiziológiai vizsgálatokkal. Tanulmányútjáról hazatérve a colliculus superiort, a nucleus suprageniculatust, a nucleus caudatust és a hozzájuk tartozó kérgi területek elektrofiziológiáját kezdte kutatni modern eljárások, elsősorban a neuronok közötti kapcsolatok statisztikai vizsgálata segítségével (Rokszin és mtsai., 2010). Három speciesen (ember, majom, macska) végzendő kutatásaihoz elnyerte a Nemzeti Agykutató Pályázat anyagi támogatását is.

Berényi Antal egyetemi és PhD-tanulmányait az orvoskari Élettani Intézetben töltötte. Ezek után került az amerikai Rutgers Egyetemre Buzsáki György laboratóriumába. Ismeretes, hogy sok magyar dolgozott már itt, de Berényi volt az első szegedi, aki itt tanulhatott. Berényi nagyon jól használta ki ezt a lehetőséget. Ő alkalmazta először a sokelektrodás regisztrálási technikát, és számos jelentős technikai előrelépést jelentő tanulmányba is bekapcsolódott

(Berényi és mtsai., 2014). Hazatérve – nagyrészt kinti közleményei alapján – a Lendület programba, valamint a fiatal kutatók számára kiírt európai programba is felvételt nyert – így tetemes grantok birtokában új laboratóriumot teremthetett magának, a többi között vírusgenetikai metodika megalapozásával is.

Utoljára, de nem utolsóként. A kutatással párhuzamosan nagyon aktív diákköri munka folyt az intézetekben. Számos kiváló kutató, akinek a pályája később más helyen teljesedett be, kezdte az Élettani Intézet(ek) diákkörében. Szolcsányi János, Szilárd János, Dobozy Attila nevétől kezdve Molnár Zoltánon keresztül, aki Oxfordban lett tanszékvezető, sok nevet fel lehetne sorolni. Egészen Túri Sándorig és Pál Attiláig terjed a sor, hogy csak néhány nevet említsünk a sokból, akik komoly eredményeket értek el. Összességében az Élettani Intézet az elmúlt 50 évben betöltötte azt a szerepét, amit egy orvostudományi élettani intézettől el lehet várni. Végeredményben az orvosok ezrei, akiket Szegeden kiképeztek, valamennyien magukkal viszik az élettan tudását.

Irodalom:

- ANTAL A., KÉRI S., KOVÁCS G., JANKA Z., BENEDEK G.: Early and late components of visual categorization: an event-related potential study. *Brain Res. Cogn. Brain. Res.* 9: 117–119. 2000.
- BARANYI A., FEHÉR O.: Synaptic facilitation requires paired activation of convergent pathways in the neocortex. *Nature* 290: 413–5. 1981.
- BARI F., ARIWODOLA J.O., PLESCHKA K.: Circulatory effects caused by intra-arterial infusion of AMP, ADP and ATP in the canine facial and nasal vascular beds. *J. Vasc. Res.* 30: 125–31. 1993.
- BENEDEK G., FISCHER-SZATMÁRI L., KOVÁCS G., PERÉNYI J., KATOH Y.Y.: Visual, somatosensory and auditory modality properties along the feline suprageniculat-anterior ectosylvian sulcus/insular pathway. *Prog. Brain. Res.* 112: 325–34. 1996.
- BENEDEK G., HICKS T.P.: The visual insular cortex of the cat: organization, properties and modality specificity. *Prog. Brain Res.* 75: 271–8. 1988a.
- BENEDEK G., MUCKE L., NORITA M., ALBOWITZ B., CREUTZFELDT O.D.: Anterior ectosylvian visual area (AEV) of the cat: physiological properties. *Prog. Brain Res.* 75: 245–55. 1988b.
- BENEDEK G., OBÁL F. JR., JANCSÓ-GÁBOR A., OBÁL F.: Effects of elevated ambient temperatures on the sleep-waking activity of rats with impaired warm reception. *Waking Sleeping* 4: 87–94. 1980.

- BENEDEK G., OBÁL F. JR., RUBICSEK G., OBÁL F.: Sleep elicited by olfactory tubercle stimulation and the effect of atropine. *Behav. Brain Res.* 2: 23–32. 1981.
- BENEDEK G., OBÁL F. JR., SZEKERES L., OBÁL F.: Cortical synchronization induced by thermal stimulation of the preoptic area in immobilized rats. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 48: 65–72. 1976.
- BERÉNYI A., SOMOGYVÁRI Z., NAGY A.J., ROUX L., LONG J.D., FUJISAWA S., STARK E., LEONARDO A., HARRIS T.D., BUZSÁKI G.: Large-scale, high-density (up to 512 channels) recording of local circuits in behaving animals. *J. Neurophysiol.* 111: 1132–49. 2014.
- CAVAGGIONI A., MADARÀSZ I., ZAMPOLLO A.: Photic reflex and pretectal region. *Arch. Ital. Biol.* 106: 227–42. 1968.
- CSANDA E., FÖLDI M., OBÁL F., ZOLTÁN O.T.: Cerebral oedema as a consequence of experimental cervical lymphatic blockage. *Angiologica* 5: 55–63. 1968.
- DOMOKI F., ZIMMERMANN A., CSERNI G., BORI R., TEMESVÁRI P., BARI F.: Reventilation with room air or 100% oxygen after asphyxia differentially affects cerebral neuropathology in newborn pigs. *Acta Paediatr.* 95: 1109–15. 2006.
- DUX M., SÁNTHA P., JANCSÓ G.: The role of chemosensitive afferent nerves and TRP ion channels in the pathomechanism of headaches. *Pflugers Arch.* 464: 239–48. 2012.
- FARKAS E., TIMMER N.M., DOMOKI F., MIHÁLY A., LUITEN P.G., BARI F.: Post-ischemic administration of diazoxide attenuates long-term microglial activation in the rat brain after permanent carotid artery occlusion. *Neurosci. Lett.* 387: 168–72. 2005.
- HORVATH G., KEKESI G., TUBOLY G., BENEDEK G.: Antinociceptive interactions of triple and quadruple combinations of endogenous ligands at the spinal level. *Brain Res.* 1155: 42–8. 2007.
- JANÁKY M., PÁLFFY A., DEÁK A., SZILÁGYI M., BENEDEK G.: Multifocal ERG reveals several patterns of cone degeneration in retinitis pigmentosa with concentric narrowing of the visual field. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48: 383–9. 2007.
- KÉRI S., JANKA Z., BENEDEK G.: Early-stage vision and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 159: 678. 2002.
- KOVACS G., SARY G., KOTELES K., CHADAIDE Z., TOMPA T., VOGELS R., BENEDEK G.: Effects of surface cues on macaque inferior temporal cortical responses. *Cer. Cortex* 13: 178–188. 2003.
- KRUEGER J.M., OBÁL F. JR., FANG J.: Why we sleep: a theoretical view of sleep function. *Sleep Med. Rev.* 3: 119–29. 1999.

- KRUEGER J.M., OBÁL F. JR., FANG J., KUBOTA T., TAISHI P.: The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 933: 211–21. 2001.
- NAGY I., SÁNTHA P., JANCsó G., URBÁN L.: The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. *Eur. J. Pharmacol.* 500: 351–69. 2004.
- OBÁL F. JR., ALFÖLDI P., RUBICSEK G.: Promotion of sleep by heat in young rats. *Pflugers Arch.* 430: 729–38. 1995.
- OBÁL F., ALFOLDI P., CADY A.B., JOHANNSEN L., SARY G., KRUEGER J.M.: Growth hormone-releasing factor enhances sleep in rats and rabbits. *Am. J. Physiol.* 255: R310–R316. 1988.
- OBÁL F. JR., BENEDEK G., JANCsó-GÁBOR A., OBÁL F.: Tail skin vasodilatation and bath test in capsaicin-desensitized rats. *Pflugers Arch.* 387: 183–8. 1980.
- OBÁL F.: The fundamentals of the central nervous control of vegetative homeostasis. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 30: 15–29. 1966.
- OLÁH S., FÜLE M., KOMLÓSI G., VARGA C., BÁLDI R., BARZÓ P., TAMÁS G.: Regulation of cortical microcircuits by unitary GABA-mediated volume transmission. *Nature* 461: 1278–81. 2009.
- PETROVSZKI Z., ADAM G., TUBOLY G., KEKESI G., BENEDEK G., KERI S., HORVATH G.: Characterization of gene-environment interactions by behavioral profiling of selectively bred rats: the effect of NMDA receptor inhibition and social isolation. *Behav. Brain Res.* 240: 134–45. 2013.
- PORSZÁSZ J., BARANKAY T., SZOLCSANYI J., GIBISZER-PORSZÁSZ K., MADARASZ K.: Studies of the neural connexion between the vasodilator and vasoconstrictor centres in the cat. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 22: 29–41. 1962.
- PORSZÁSZ J.: Electrophysiological analysis of repetitive responses on the saphenous nerve of the rat. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 15: 291–302. 1959.
- ROJIK I., FEHÉR O.: Correlations between glycine incorporation and cerebral cortical activity. *Exp. Brain Res.* 39: 321–6. 1980.
- ROKSZIN A., MÁRKUS Z., BRAUNITZER G., BERÉNYI A., BENEDEK G., NAGY A.: Visual pathways serving motion detection in the mammalian brain. *Sensors (Basel)* 10: 3218–42. 2010.
- SARY G., VOGELS R., ORBAN G.A.: Cue-invariant shape selectivity of macaque inferior temporal neurons. *Science* 260: 995–997. 1993.
- SÁRY G., KÖTELES K., KAPOSVÁRI P., LENTI L., CSIFCSÁK G., FRANKO E., BENEDEK G., TOMPA T.: The representation of Kani-

zsa illusory contours in the monkey inferior temporal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 28: 2137–2146. 2008.

- SZABADICS J., VARGA C., MOLNÁR G., OLÁH S., BARZÓ P., TAMÁS G.: Excitatory effect of GABAergic axo-axonic cells in cortical microcircuits. *Science* 311: 233–5. 2006.
- SZENTE M., FEHÉR O.: Relation of unit spike discharges and evoked potentials in the auditory cortex of cats. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 48: 117–30. 1976.
- WOLFF J.R., JOÓ F., DAMES W., FEHÉR O.: Induction and maintenance of free postsynaptic membrane thickenings in the adult superior cervical ganglion. *J. Neurocytol.* 8: 549–63. 1979.

Gondolatok a szegedi neurológia fejlődéséről a harmadik évezred hajnalán: a neuromorfológia és a molekuláris neurológia hídjai

*„Elméleteket csak tényekre szabad építenünk”
Sántha Kálmán ideggyógyász professzor
(1903–1956)*

1. Gondolatok a hazai neurológia önálló klinikai tudományággá válásáról

A neurológia gyökerei az elmúlt évszázad kezdetén angol nyelvterületen elsősorban a belgyógyászat diszciplínából erednek. Hazai példaként szolgál erre a világszerte elismert *Jendrassik Ernő* (1858–1921) életútja, aki belgyógyászként 1887-ben lett az ideggyógyászat magántanára, s 1902-ben idegkórtan professzorrá nevezték ki. Néhány évvel később 1908-ban pedig a budapesti II. Belklinika igazgatója lett, s a hamarosan megjelent belgyógyászati tankönyve évtizedekig az orvostudomány területén született egyik legelismertebb mű volt Magyarországon. *Korányi Frigyes* (1827–1913) visszavonulása után *Jendrassik Ernő* lett a legtekintélyesebb magyar belgyógyász.

Német nyelvterületen a neurológia és pszichiátia szoros egységben fejlődött, s hazánkban ennek az irányvonalnak a hatása jelentkezett. A neurológia morfológiai szemlélete viszont a neuropatológiából ered. A budapesti *Schaffer Károly* (1864–1939) életútját oly kiváló tanárok határozták meg, mint *Jendrassik Ernő*, *Lenhossék József*, *Balogh Kálmán*, *Högyes Endre*, *Korányi Frigyes* és *Laufenauer Károly*. Schaffert az anatómus *Lenhossék József* (1818–1888) vezette be az idegszövettan rejtelseibe. Végzése után hamarosan a *Laufenauer Károly* (1848–1901) igazgatta Idegklinika első tanársegéde lett. Vezette az idegszövetteni laboratóriumot, valamint a Korányi Klinika idegkórtan osztályát. A klinika későbbi igazgatójaként meghatározó szerepe volt a neurológia patológiai szemléletű megközelítésében. Oly kiválóságok dolgoztak intézetében, mint *Miskolczy Dezső* (1894–1978), *Sántha Kálmán* (1903–1956), *Környey István* (1901–1988) és sok más későbbi vezető ideggyógyász. Hogy a hazai orvostudomány művelői között méltó elismerést kaptak e korszak

ideggyógyászai, azt jól bizonyítja az a tény, hogy *Laufenauer Károly*, *Jendrasik Ernő*, *Schaffer Károly*, *Miskolczy Dezső*, *Sántha Kálmán*, *Környey István*, s a később említendő szegedi klinikai igazgató, *Lechner Károly*, valamennyien a Magyar Tudományos Akadémia elismert tagjai voltak.

Az 1960-as évek elején Európaszerte megalakultak az önálló Neurológiai és Pszichiátriai Klinikák. Ezt a szakmai irányvonalat követve a 70-es évek közepétől kezdve hazánkban is megszervezték a két diszciplínát függetlenül művelő önálló klinikákat. Budapesten a Szegedről elszármazott *Csanda Endre* (1923–) 1975-ben alapította meg az ország első önálló Neurológiai Klinikáját, s annak vezetője volt 1975–1993-ig. Ugyanígy Pécsen és Debrecenben is életre hívták az önálló Neurológiai Klinikákat. Szegeden több mint két évtizede 1993-ban – a Neurológiai Részleg megalakulásával – komoly előrelépés történt, mert lényegében megvalósult a neurológia szakmai önállósodása (e fejezet egyik írója kapott vezetői kinevezést Pécsről). A Neurológiai Klinika végül 1998-ban lett teljesen önálló intézet. Ha a betegekhez kért szakmai konzíliumokat tekintjük át, akkor kétségtelen, hogy a belgyógyászati állásfoglalások száma messze a legmagasabb. A nagyszámú szélütést kapott páciens, illetve az egyéb neurodegeneratív kórképekben szenvedő idős betegek sok esetben küzdenek belgyógyászati eredetű problémákkal is. Természetesen komoly szerepe van a neurológiai döntéshozatalban a neuroradiológia, idegsebészet, pszichiátria, szemészet és más szakmai területeket művelők véleményének. A cél tehát az, hogy az identitásukat megtartó, magas színvonalon működő klinikai szakterületek a lehető legszorosabban dolgozzanak együtt. A betegeket érintő döntéseiket a közös munkacsoportokban (team) történt konzultáció alapján kell, hogy meghozzák.

2. A szegedi klinikai neurológia rövid története 1993-ig

Kolozsváron már 1889-ben alapítottak elme-kórtani tanszéket, amelynek vezetésével *Lechner Károly* (1850–1922) bízta meg. Lechner professzor 1921–22-ben Szegeden az Elme- és Ideggyógyászati Klinika tanszékvezetését kapta meg. Kiemelkedőek voltak a reflexelméleti és hallucinációval kapcsolatos kutatásai. Halálát követően a katedrára *Szabó Józsefet* (1882–1929) nevezték ki (1922–1929). Ezen időszakban értékes munka folyt az agyfolyadék kémiaja, az alvás és az álmok kutatás területén.

Szabó professzort *Miskolczy Dezső* (1894–1978) követte, aki Schaffer és a Nobel-díjas *Ramon y Cajal* tanítványa volt, és 10 éven keresztül (1930–1940) állt a klinika élén. A klinikán belül Agykutató Intézetet szervezett, s a fő kutatási irány az idegrendszer ép- és kórszövettana volt. Az 1935/36-os tabló tanúlsága

szerint Miskolcзы mellett oly kiváló munkatársak dolgoztak Szegeden, mint *Huszák István* (a klinika későbbi igazgatója), *Környey István* (később a pécsi klinika igazgatója), *Tokay László*, *Stief Sándor*, *Mezei Béla*, *Csajághy Márta*, *Berény Anna*, *Benedek Árpád* és *Bélteky Sándor*. 1940-ben Miskolcзы Kolozsvárra távozott tanszékvezetőnek, majd 1945–1964 között a Marosvásárhelyi Orvostudományi Kar Ideg- és Elmegyógyászati Klinikáját igazgatta. Ezt követően ismét Magyarországra hívták, és a budapesti Orvostovábbképző Intézet Ideg- és Elmegyógyászati Tanszékének vezetésével bízták meg, melyet 1969-ig látott el.



1. ábra. Miskolczy Dezső és munkatársai (1935/36).

Miskolczy professzor áthelyezését követően *Kulcsár Ferenc* (sz.: 1901–?) kapott megbízást a Klinika vezetésére, de Kulcsár 1944-ben távozott Szegedről, így mindössze négy évig vezette az intézetet (1940–1944). A liquordiagnosztika és humorálpátológia területén végeztek kutatómunkát. Kulcsárt a Miskolczy és Szent-Györgyi tanítvány *Huszák István* (1906–1995) professzor követte a klinika élén 1944–1977-ig. Ekkor a fő kutatási program a neurológiai kórképek patobio-kémiája, valamint a klinikai neurofiziológia volt. Huszák *Szent-Györgyi Albert*

segítségével 1941–42-ben Stockholmban az Orvosi Nobel Intézet Biokémiai Osztályán dolgozott a későbbi Nobel-díjas (1955) *Axel Hugo Theodor Theorell* mellett, aki az oxidációs enzimek hatásmódjának megismerése terén elért eredményeiért kapta a legmagasabb tudományos elismerést. Huszák professzor és munkatársai a korukat megelőzve felismerték a központi idegrendszer patokémiai folyamatainak vizsgálatának jelentőségét. Komoly eredményeket értek el a porfirinanyagcsere idegrendszeri kórképekben játszott szerepének megismerése területén, illetve a sclerosis multiplex patobiokémiai eltéréseinek felfedezésében. Munkásságát számos kitüntetéssel ismerték el, egyebek mellett Kossuth-díjat kapott (1960).

Csanda Endre Budapestre történt tanszékvezetői kinevezéséig (1961–1975 között) volt a szegedi klinika egyik meghatározó, vezető neurológus munkatársa. Fő kutatási területe az agyödéma és a koponyaűri nyomásfokozódás, a subarachnoideális vérzés, az agy-, a liquortér- és az extracranialis nyirokrendszer kapcsolatának vizsgálata. Foglalkozott az idegrendszer sugárártalmának kérdéseivel és komoly szerepe volt a Parkinson-kór és a fejfájás neurológiai szubdiszciplínák fejlesztésében, szakambulanciák megszervezésében. Huszák másik kiváló munkatársa, *ifj. Heiner Lajos* (1932–1996) a neuromuszkuláris rendszer patológiai vizsgálatával, valamint az elektrolitháztartás rendellenességeivel foglalkozott. Kiemelkedő eredményeket ért el az ún. tónusos és tetanikus izombetegségek, a szénhidrát-anyagcsere és az izmok lipidösszetételének, valamint a denervált izmok biokémiai vizsgálata területén. Kandidátusi disszertációját „*Adatok az eltérő biológiai működésű izmok kórvegytanához*” címmel 1970-ben írta meg. Foglalkozott a szteroid-indukálta myopathia patobiokémiájával is. *Szilárd János* (1928–) pszichiáter professzor igazgatása során *ifj. Heiner Lajos* hosszú évekig a szegedi neurológia meghatározó egyénisége volt.



2. ábra. Csanda Endre (1923–), Szilárd János (1928–), és ifj. Heiner Lajos (1932–1996) egyetemi tanárok.

3. A szegedi Neurológiai Klinika az ezredfordulón napjainkig (1993–2014)

3.1. Oktatási kérdések

Mint erről korábban szó esett, Szegeden több mint két évtizede, 1993-ban önállósodott a neurológia: először mint Neurológiai Részleg, majd később Neurológiai Klinika elnevezéssel. Elsőként az egyik legfontosabb feladatunk a szakambulanciák (speciális klinikák) megszervezése volt. Ezt a klinika munkatársai is támogatták, sőt már akkor létezett egy-egy kisebb szakmai csoport. A neurológia önmagában ugyanis olyan hatalmas diszciplína, hogy csak úgy művelhető a kívánatos szinten, ha a fejfájás és fájdalom, a stroke, a sclerosis multiplex, az extrapyramidalis, a neuromuscularis kórképek és az epilepszia, mint legfőbb területekre, felépül egy-egy klinikai team. Ezzel párhuzamosan 1993. szeptember 15-én megtartottuk az első Neurológiai Kerekasztal továbbképző fórumot, amelynek most, 2014 áprilisában volt a 167. ülése. E kurzusok feladata a neurológia diszciplínák szisztematikus alapos áttekintése közel havi rendszerességgel, s ennek révén a klinika munkatársainak, illetve a régió neurológusainak szak- és továbbképzése. Ennek során a klinikánk orvosai és a régióban dolgozó neurológusok számos alkalommal előadásokat tarthatnak. Így a rezidensek és a fiatal neurológusok is gyakorlati tapasztalatot szerezhhetnek a prezentációk elkészítésében, megtartásában és egyúttal megbeszélhetjük kollégáinkkal a közös szakmai problémákat. Sokszor orvostanhallgatók is látogatják e kurzusokat. A terület neurológusaival való szorosabb kapcsolat kiépítése végett hoztuk létre továbbá az MTA SZAB Orvostudományi Szakbizottság Neurológiai Munkabizottságát is.

Az orvostanhallgatók oktatásában azt az elvet követjük, hogy az ötödik évfolyam első szemeszterében az elméleti képzésben elsősorban a klinikai neurológiai, neuroanatómiai, neurokémiai, valamint a diagnosztikus alapokat ismertetjük, míg a gyakorlatok során a betegvizsgálatot oktatjuk. Az első szemesztert kollokvium zárja, s így a második szemeszterben tárgyaljuk részletesebben a konkrét betegség csoportokat. A szigorlat a hatodik évfolyam egy hónapos neurológiai gyakorlata után történik. Erőfeszítéseinket a hallgatók elismerték, hiszen az elmúlt évek során jó néhány alkalommal kaptunk a magyar és angol nyelvű orvosképzésben résztvevőktől kitüntető okleveleket. A klinikánkon a fogorvos- és orvostanhallgatók angol és magyar nyelvű oktatásán kívül gyógytornász-, és szakosító nővérképzés folyik, valamint részt veszünk a gyógyszerészképzésben is.

3.2. A kutatás szervezése

A 90-es évek elején már egyértelmű volt, hogy a neurogenetika meghatározó szerepet fog betölteni a klinikai neurológiában. Ezért *Raskó István* professzorral, az SZBK Genetikai Intézet igazgatójával és munkatársaival együttműködve egy évvel az eredeti közlést követően beállítottuk a Huntington-kór genetikai diagnózisát. Bekapcsolódtunk az európai GAMES vizsgálatba, amelynek a célja a sclerosis multiplex öröklődési faktorainak minél teljesebb megismerése. A Cambridge-ben dolgozó kitűnő neurológussal, *Compston* professzorral, e területen közös munkák születtek. A közelmúltban pedig a Szabadkai Kórház Neurológiai Osztályával közösen beadott sikeres európai pályázatnak köszönhetően (HUSERB) klinikánkon genetikai laboratóriumot szerveztünk. E program legújabb eredményeit megküldtük publikálásra.

A fejfájás (és fájdalom) panaszoktól nagyon sok beteg szenved. A lakosság komoly hányadát migrénes rohamok gyötrik, így Magyarországon megközelítően egymillió migrénes beteggel kell számolnunk. Ebből a megfontolásból közel két évtizede kutatási programot indítottunk a trigemino-vascularis rendszer migrénben betöltött szerepének vizsgálatára. A Lundi Egyetem (Svédország) professzorával *Lars Edvinsson*nal, klinikánk igazgatójának szakmai kapcsolata már egy korábbi lundi ösztöndíja során, 1987-ben megalapozódott, így Edvinssonnal a 90-es évek közepétől elindítottuk a szorosabb szakmai programunkat. Ez az együttműködés nagyon sikeresen zajlott és zajlik ma is, számos közös munkánk jelent meg az agyi erek peptiderg beidegzésének vizsgálata területén. A közelmúltban egyetemünk *Edvinsson* professzort díszdoktorává választotta. E területen a legutóbbi időszak érdekes felismerése a pécsi Farmakológiai Intézettel folyó közös kutatásból származott. Igazoltuk, hogy migrénes betegeknél a PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating peptide) nevű peptid vérszintje megemelkedik. Ezt az eredményt a Cephalalgia folyóirat meglehetősen gyorsan elfogadta, és szerkesztőségi közleményt jelentetett meg e témakörben. A Nature Reviews Neurology pedig beválasztotta azon időszak legérdekesebb munkái közé. Emellett az idegkutatás egyik legrangosabb folyóirata, a Brain, kommentárt kért tőlünk e témakörben.

RESEARCH HIGHLIGHTS

Nature Reviews Neurology 9, 258 (2013); published online 21 May 2013;
doi:10.1038/nrn.2013.89;
doi:10.1038/nrn.2013.90;
doi:10.1038/nrn.2013.91;
doi:10.1038/nrn.2013.92

IN BRIEF

PARKINSON DISEASE

History of concussion associated with high risk of PD

A role for head injury in the aetiology of Parkinson disease (PD) has previously been suggested. Results from a new meta-analysis provide support for this hypothesis, suggesting that a history of head trauma leading to concussion is associated with a higher risk of PD. The analysis was performed on data from 22 studies, and revealed a pooled odds ratio for the association of PD and head trauma of 1.57 (95% CI 1.35–1.83).

Original article Joliet, S. et al. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* doi:10.1002/mds.25458

NEURODEGENERATIVE DISEASE

The influence of Apo-E on soluble amyloid- β metabolism—study suggests novel mechanism of action

The various isoforms of apolipoprotein E (Apo-E) are thought to differentially affect Alzheimer disease (AD) risk through their interactions with amyloid- β (A β) in brain fluids, thereby influencing levels of A β accumulation. In a new study, however, researchers have shown that Apo-E has limited interaction with A β in solution. Instead, the investigators propose that Apo-E isoforms regulate metabolism of soluble A β by astrocytes—thereby influencing the risk of AD—by competing for the same clearance pathway in these cells.

Original article Vergese, P. B. et al. ApoE influences amyloid- β (A β) clearance despite minimal apoE/A β association in physiological conditions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 110, E1807–E1816 (2013)

MIGRAINE

Migraine phases linked to plasma levels of PACAP-38

A new study, published in *Cephalalgia*, has revealed that PACAP-38-like immunoreactivity (PACAP-38-LI) is linked to phases of migraine. PACAP-38 is involved in activation of cerebral blood vessels. Tuka et al. assessed PACAP-38-LI in plasma during both ictal and interictal phases in 87 patients with migraine. Compared with healthy controls, patients had significantly lower PACAP-38-LI in the interictal phase. Migrants had elevated levels of PACAP peptide during the ictal phase relative to the interictal phase. Furthermore, a negative correlation between levels of interictal PACAP-38-LI and disease duration was identified.

Original article Tuka, B. et al. Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods in migraine patients. *Cephalalgia* doi:10.1177/0333102413482901

MOVEMENT DISORDERS

Novel MRI measure for diagnosis of progressive supranuclear palsy

Diagnosis of progressive supranuclear palsy (PSP) using standard MRI-based measurements has proved difficult. Using MRI, Massey et al. found that patients with pathologically confirmed PSP had a reduced midbrain/pons volume ratio compared with individuals with either Parkinson disease or multiple system atrophy, or with healthy controls. They suggest the midbrain/pons volume ratio as a novel MRI measure that represents a sensitive tool for diagnosis of PSP.

Original article Massey, J. A. et al. The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. *Neurology* doi:10.1212/WNL.0b013e318292a2c2

NATURE REVIEWS | NEUROLOGY
VOLUME 9 | JUNE 2013

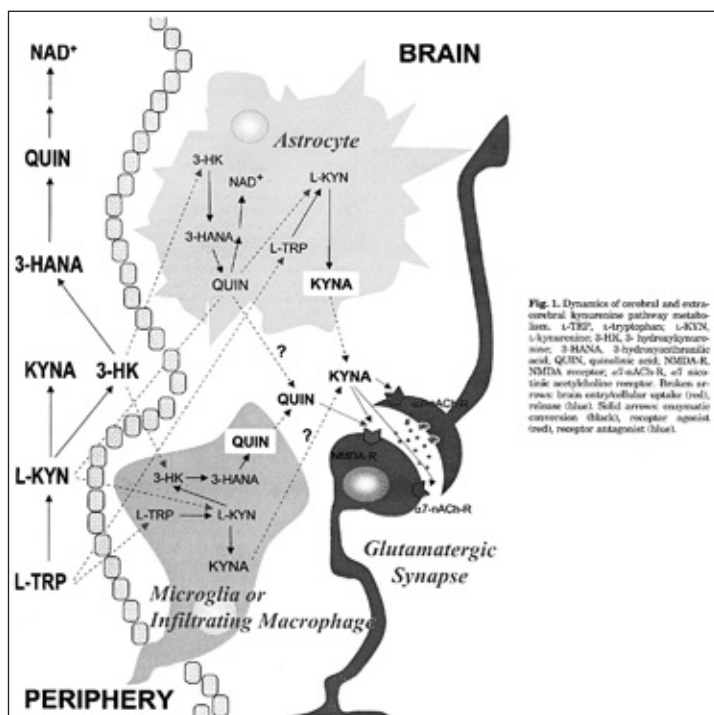
© 2013 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

3. ábra. Nature Reviews Neurologyban megjelent összefoglaló.

Hasonlóan szoros munkakapcsolat alakult ki *Jean Schoenen* professzorral (Liege-i Egyetem, Belgium), akivel együttműködve jó néhány közös munkát publikáltunk főleg a nitrogén-monoxid migrénben játszott szerepének vizs-

gálata területén. *Schoenen* professzor tartja felkérésünkre a 2015. évi „Dezső Miskolczy Memorial Lecture”-t a Controversies of Neurology (CONy) világkongresszuson Budapesten. *Jes Olesen* professzor (Koppenhágai Egyetem) meghívásának köszönhetően pedig sikeres pályázat résztvevői vagyunk a most induló EUROHEADPAIN programban. Ennek kapcsán igen szoros együttműködésünk alakul ki Európa jó néhány fejfájáscentrumával.

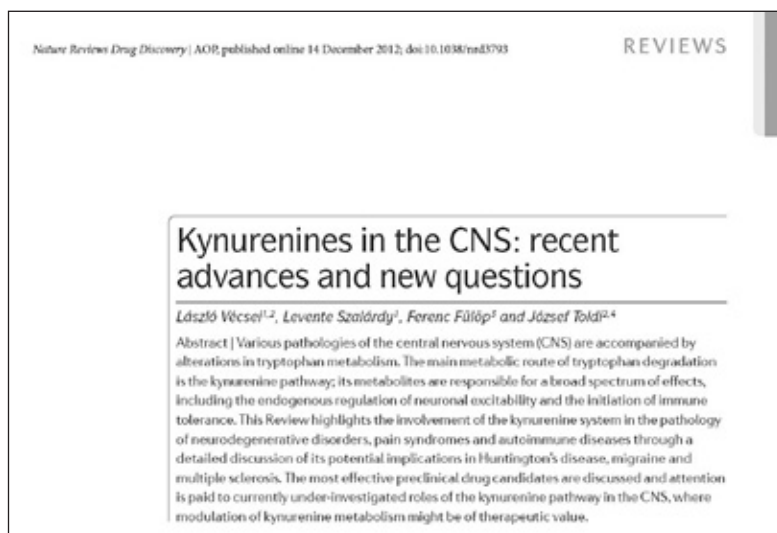
Egy másik meghatározó kutatási területünk a kinurenin és metabolitjainak vizsgálata migrénben és neurodegeneratív kórképekben (valamint állatkísérletes modelljeikben).



4. ábra. A kinurenin-anyagcsere vázlata.

A program kezdetekor nagy segítséget kaptunk *M. Flint Beal* (korábban Harvard Medical School, Boston, majd Cornell University, New York) és *Robert Schwarcz* (University of Maryland, Baltimore) professzoroktól. Schwarcz és Beal (utóbbi többször is) járt Szegeden (legutóbb a sikeres Szent-Györgyi Nobel Szimpóziumon 2012-ben). Klinikánk munkatársai pedig éveket töltöttek laboratóriumaikban. *Beal* professzort ez évben (2014) előterjesztésünk alapján díszdoktorává választotta egyetemünk, így ősszel ismét Szegedre

látogat. E program sok szép eredményt hozott. Elsőként sikerült kísérletes körülmények között igazolnunk, hogy a kinureninrendszer szerepet játszhat a migrén mechanizmusában. Transzgenikus Huntington egereken pedig több mint 30%-os túlélést találtunk viszonylag jól megtartott neurológiai paraméterekkel. Emellett a Kísérletes Sebészeti Intézettel együttműködve igazoltuk, hogy az experimentális bélgyulladás kedvezően befolyásolja a kinurénsav-analógok. Mindhárom témakörben szabadalmat nyújtottunk be, s a Nature Reviews Drug Discovery szerkesztőségének felkérésére összefoglaló munkát jelentettünk meg.



5. ábra. Nature Reviews Drug Discovery rövid összefoglalója.

Ebben a kutatási programban meghatározó szerepe volt és van *Fülöp Ferenc* gyógyszervegyész (Gyógyszerésztudományi Kar) és *Toldi József* élettanász (Természettudományi és Informatikai Kar) professzoroknak.

Az elmúlt két évtizedben az ország egyik meghatározó sclerosis multiplex központjává váltunk, mert nagyszámú beteg gondozása folyik a klinikánkon. Epidemiológiai, életminőség, fáradékonyság, biomarker és genetikai vizsgálatokat végeztünk és végzünk (ez utóbbit a korábban említett *Compston* professzorral együttműködve). Értékes kollaborációt építettünk ki *Jonas Bergquist* professzorral (Uppsalai Egyetem), s ennek keretében monitoroztuk a betegség hátterében zajló patokémiai történéseket.

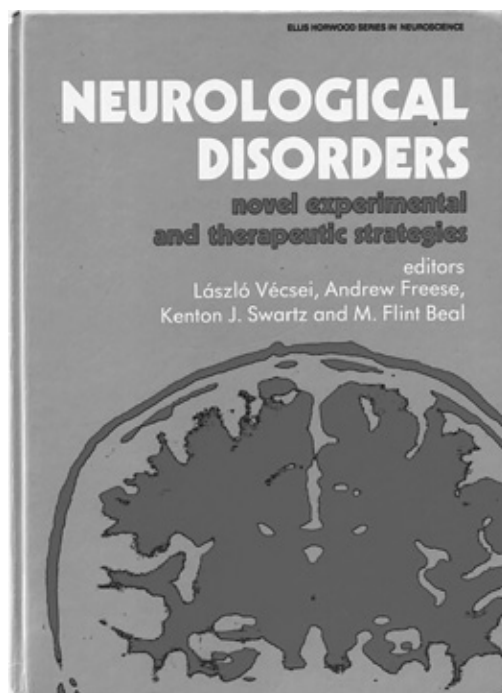
A preklinikai és klinikai strokeprogramunk is hasonlóan érdekes eredményeket hozott. Bizonyítottuk például a kinurénsav-analógok protektív hatá-

sát a stroke-modellben. Kiemelendő az a közelmúltban megjelent munkánk, amely igazolta, hogy a carotis stenosisban szenvedő betegeknek gyakoribbak a nyelvtani hibák. Ezt a közleményünket (amelyet *Németh Dezső* pszichológus kollégával közösen publikáltunk), a Wall Street Journal is tárgyalta.

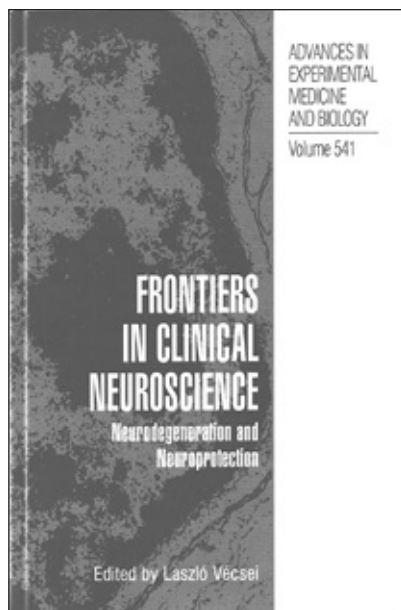
Fontos előrelépés volt a Képző Munkacsoportunk megalakulása. A klinikai neurológia e meghatározó diagnosztikus területéről számos komoly megfigyelést közöltünk a fejfájás, a sclerosis multiplex, a Huntington-kór és más betegségek területén. Kiemelendő, hogy az Idegsebészeti Klinikával szoros együttműködve a mélyagyi stimulációt bevezettük és sikeresen alkalmazzuk jó néhány extrapyramidalis kórképben szenvedő betegünkönél.

Hosszú évekig eredményes együttműködés volt az amyotrophiás lateral sclerosis és más neurodegeneratív kórképek immunmechanizmusának kutatása területén *S.H. Appel* professzorral (Baylor College of Medicine, Houston). Jelenleg igen nagyszámú neuromuscularis beteget gondozunk klinikánkon. Hasonlóképpen az epilepszia-csoport is értékes gyógyító munkát végez.

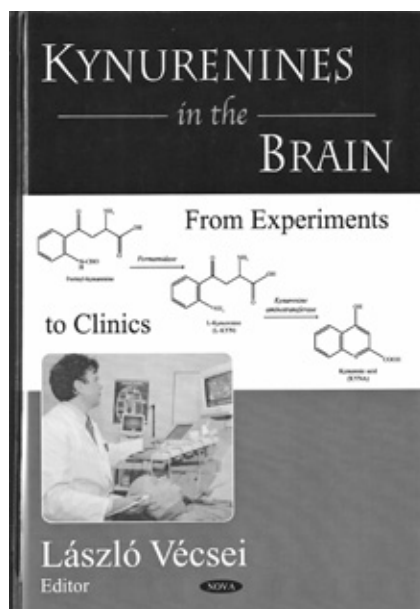
Tudományos munkáinkról nemzetközi és hazai kiadók felkérésére könyveket, illetve önálló folyóiratszámot szerkesztettünk.



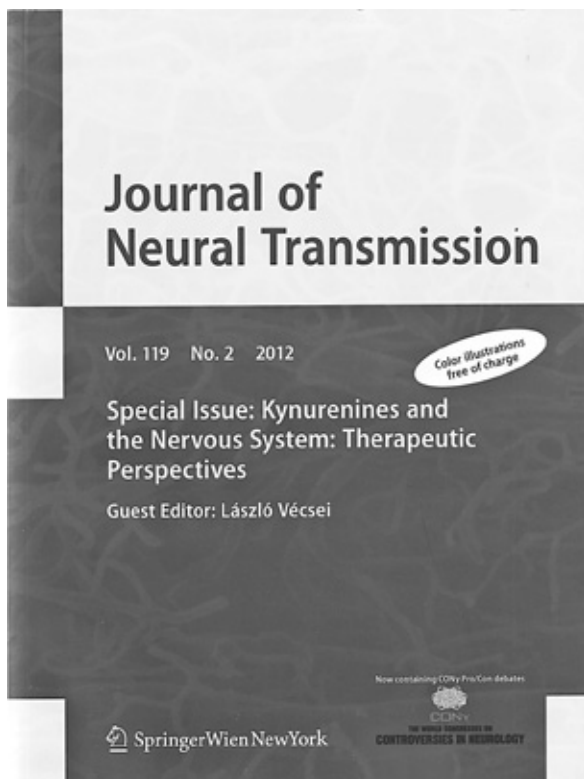
6. ábra. Vécsei, L., Freese, A., Swartz, K.J., Beal, M.F.: Neurological Disorders: Novel Experimental and Therapeutic Strategies, Ellis Horwood, Chichester, 1992.



7. ábra. Vécsei, L. (editor): Frontiers in Clinical Neuroscience. Neurodegeneration and Neuroprotection. Kluwer, New York, 2004.



8. ábra. Vécsei, L. (editor): Kynurenines in the Brain: from Experiments to Clinics. NOVA, New York, 2005.



9. ábra. Vécsei, L. (editor): Kynurenines and the Nervous System: Therapeutic Perspectives. J. Neural. Transm. 119: 119–296, 2012.

Emellett könyveket és jegyzeteket írtunk és szerkesztettünk magyar nyelven kifejezetten továbbképző céllal, egyes esetekben belgyógyász kollégákkal együttműködve („Betegvizsgálat és gyakorlati neurológia” (1994), „Stroke” (1994), „Fejezetek a klinikai neurológiából” (1995), „Liquordiagnosztika” (1996), „Neurológia a harmadik évezred hajnalán” (2001), „Fejfájás” (2002), „Sclerosis multiplex” (2003), „Diagnosztika a rendelőben és a betegágyban” (2004) „Differenciáldiagnosztikai kalauz” (2013)). „Molekuláris neurológia: peptidek és excitotoxinok” címmel pedig a klinika vezetője felkért monográfiát publikált a Studia Physiologica sorozatban (2000).

Klinikánk kutatási programjaiban – más intézetekkel is együttműködve – az elmúlt évek során 33-an védtek meg PhD-disszertációjukat. A klinika munkatársai által publikált közlemények kumulatív impakt faktora az utóbbi periódusban évenként 80–90 körüli érték volt. Hárman az MTA doktori címének birtokosai, s egyikük 2001-től az MTA tagja. A negyedik doktori értekezés hamarosan benyújtásra kerül az Akadémián.

3.3. Tudományos közélet

A klinika munkatársai aktív tudományszervezési munkát végeznek. Így a Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztályának közel egy évtizedig alelnöke, illetve elnöke, az SZTE Általános Orvostudományi Karnak négy éven keresztül dékánja, az Európai Neurológus Társaságok Szövetségének regionális alelnöke, a Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának (MIET), a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetségének, az MTA Klinikai Idegtudományi Bizottságának, a Neurológiai Szakmai Kollégiumnak, a Szakmai Kollégiumok Elnöki Testületének elnöke, a European Society for Clinical Neuropharmacology főtitkára, az ETT TUKEB alelnöke volt a klinika vezetője. Szintén klinikánk munkatársa a Magyar Fejfájás Társaság jelenlegi és korábbi elnöke, a Magyar Tudományos Parkinson Társaság jelenlegi és következő elnöke, a Magyarországi Fájdalom Társaság korábbi és következő elnöke.

Klinikánk a vezetője közel másfél évtizede a Danube Symposium for Neurological Sciences tudományos fórumnak, amely a közép-kelet-európai régió neurológusait fogja össze. Több alkalommal szerveztünk Szegeden Duna Neurológiai Konferenciát. Komoly sikerként könyvelhetjük el, hogy a 2011. évi Európai Neurológusok Társaságának kongresszusa Magyarországon került megrendezésre, amelyen több mint 5000 neurológus kolléga vett részt a világ több mint 100 országából. A közelmúltban pedig elnyertük a Controversies of Neurology (CONy) következő 2015. évi világkongresszusának magyarországi megszervezését. Néhány éve a Budapesten megrendezett nemzetközi Vascular Dementia konferenciának is klinikánk vezetője volt a társelnöke, amelyen megközelítően 1000 neurológus vett részt szerte a világból.

A Miskolczy Dezső Emlékelőadások keretében az elmúlt két évtizedben az alább felsorolt nemzetközileg elismert klinikusok és kutatók tartottak prezentációt (első alkalommal 1994-ben szerveztük meg Miskolczy Dezső akadémikusra, klinikánk korábbi igazgatójára emlékezve):

- 1994. Gallyas Ferenc (Pécs)
- 1995. Papp Mátyás (Budapest)
- 1996. J. Cervós-Navarro, (Berlin)
- 1997. Lantos Péter (London)
- 1998. Bódis-Wollner Iván (New York)
- 1999. Gosztonyi Georg (Berlin)
- 2000. Vizi E. Szilveszter (Budapest)
- 2001. Robert Schwarcz (Baltimore)
- 2002. Peter Riederer (Würzburg)

- 2003. Magyar Kálmán (Budapest)
 - 2004. Pásztor Emil (Budapest)
 - 2005. Telegdy Gyula (Szeged)
 - 2006. Lars Edvinsson (Lund)
 - 2007. M. Flint Beal (New York)
 - 2008. Amos D. Korczyn (Tel Aviv)
 - 2009. Szolcsányi János (Pécs)
 - 2010. Heinz Reichmann (Dresden)
 - 2011. Jes Olesen (Copenhagen)
 - 2012. Jonas Bergquist (Uppsala)
 - 2013. Palkovits Miklós (Budapest)
 - 2014. Dóczi Tamás (Pécs)
 - 2015. Jean Schoenen (Liege)
- (előadása a CONy Kongresszuson lesz)

3.4. Neurológiai Klinika struktúrája

A Neurológiai Klinikán az elmúlt évek alatt jelentős szervezeti átalakulás történt. A szegedi egészségügyi integrációnak megfelelően 40 ágyas Neuro-rehabilitációs Osztállyal egészült ki a korábbi 60 ágyas akut neurológiai Osztályunk. Ez meglehetősen optimális feltételeket biztosít betegeink komplex ellátásának. A Neurorehabilitációs Osztály tevékenységének lényege a stroke, illetve egyéb neurológiai betegség (Parkinsonkór, perifériás idegbántalmak, sclerosis multiplex, agyműtétek stb.) miatt fogyatékossgal élő emberek önállóságának, függetlenségének visszaállítása, a minél aktívabb, teljesebb élet biztosítása. A sikeres rehabilitáció kulcsa a motivált beteg és a jól képzett, multidiszciplináris rehabilitációs team jó együttműködése. Tervezzük továbbá ezen osztály keretein belül egy súlyos koponyasérülteket ellátó részleg kialakítását is.

A 25 ágyas Stroke Osztályunk ez év júniusában nyílt meg. Az egykapus szegedi stroke ellátási rendszernek megfelelően szinte minden szélütött beteg a Sürgősségi Osztályt (SBO) követően a Stroke Osztályra kerül felvételre. Az optimális műszerezettség mellett a szervezési teendők egyeztetése jelenleg folyamatban van. A korábbinál lényegesen nagyobb ápolói személyzetre van szükség ahhoz, hogy kívánatos szinten történjen a gyógyítás. A városi rendelőintézet Neurológiai Szakrendelése is a klinikánkhoz integrálódott, így a régióban neurológiai problémával küzdő valamennyi beteg végső soron a klinikán kerül ellátásra.

A Neurológiai Klinika felépítése (2014. július)

I. Fekvőbetegegységek (100 ágy)

1. Stroke Osztály (25 ágy)
2. Általános Neurológiai Osztály (35 ágy)
3. Neurorehabilitációs Osztály (40 ágy)

II. Járóbetegegységek

Általános neurológiai ambulancia
Rendelőintézeti általános neurológiai szakrendelés (Szakrendelő)
Fejfájás és fájdalom szakambulancia
Neurorehabilitációs szakambulancia
Extrapiramidális kórképek szakambulanciája (ritka kórképek szakrendelése)
Epilepszia szakambulancia
Sclerosis multiplex szakambulancia
Neuromuscularis szakambulancia (ritka kórképek szakrendelése)
Cerebrovascularis kórképek szakambulanciája (dementia szakrendelés)

III. Klinikai és kísérletes laboratóriumok

1. Klinikai Neurofiziológiai Laboratórium (EEG, EPs, EMG, ENG)
2. Liquordiagnosztikai Laboratórium (Délalföldi Neurobiológiai Tudásközpont épületében, DNT)
3. Kutatólaboratóriumok (DNT)
 - a) Neurokémiai Laboratórium (DNT)
 - b) Neuroimmunhisztokémiai Laboratórium (DNT)
 - d) Molekuláris Neurobiológiai Laboratórium (DNT)
 - e) Magatartásfarmakológiai Laboratórium (DNT)
 - f) Képpalkotó (Neuroimaging) Kutatólaboratórium (DNT)
 - g) Klinikai Kísérletes Neurofiziológiai Laboratórium (szervezés alatt) (DNT)
4. Biobank (Itt a diagnosztikus feldolgozást követően megmaradt liquor- és szérumpárok, valamint genetikai kutatások céljából levett vérminták tárolása történik.) (DNT)

Záró gondolatok

A neurológia az elmúlt évtizedek alatt példátlan fejlődésen ment keresztül. Míg korábban a koponyaröntgen, az angiografia, a lumbálpunkció, az EEG és az EMG, valamint a levegőfeltöltés a károsodott idegrendszeri terület lokalizációjának tisztázását célozta, addig a ma alkalmazott diagnosztikus eljárások (PET, receptor-specifikus SPECT, MRI-spektroszkópia, diffúziós és perfúziós MRI-vizsgálatok, esetenként mikrodialízis) lehetőséget nyújtanak az idegrendszerben zajló molekuláris történések megfigyelésére. Ezzel párhuzamosan a neurogenetika újabb adatai, a specifikus patokémiai biomarkerek alkalmazása az egyénre szabott terápia előtt nyitják meg az eddig bezártnak vélt kapukat. Új korszak kezdődött tehát a neurológiában, s egyre szilárdabb és szélesebb híd köti össze a neuromorfológia és molekuláris neurológia szigeteit, s ezzel szolgálja a károsodás mögött zajló patokémiai történések megértését.

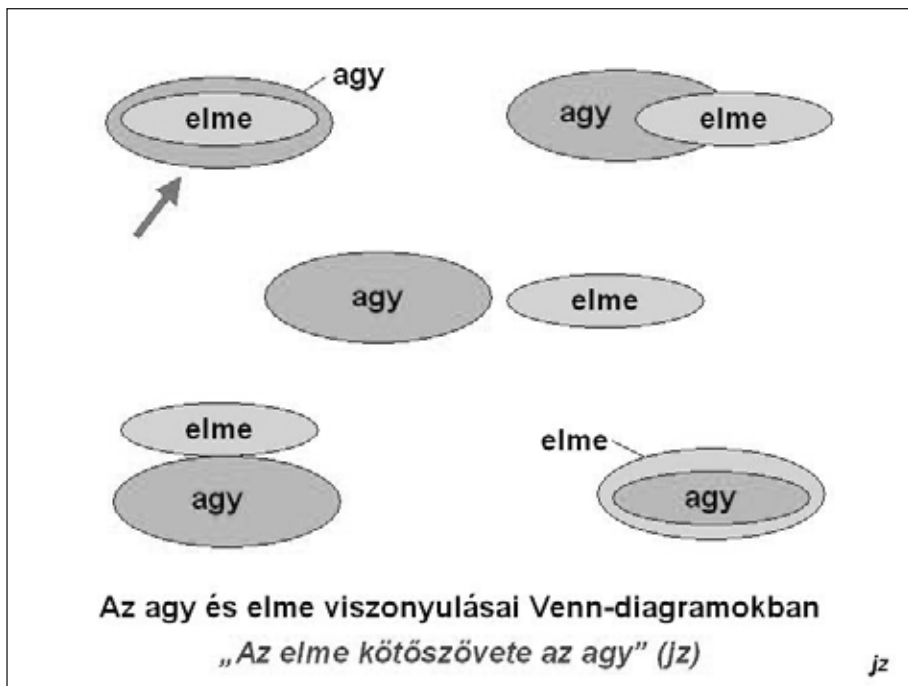
Végezetül emlékezzünk Szent-Györgyi Albert gondolataira: *„Az agy nem a gondolkodás, hanem a létfenntartás szerve. Az egyik állat karmokat, a másik fogakat növesztett, hogy magát fenntartsa: az ember agyat.”* A humán agy működésének mind pontosabb felderítése a legbiztosabban járható út, amely önmagunk teljesebb megismeréséhez vezethet. Ha figyelembe vesszük azt, hogy szerte a világon az emberiség közel harmada szenved valamilyen idegrendszeri kórképben, akkor nemcsak a legizgalmasabb kérdést kutatjuk, hanem az egyik legégetőbb társadalmi kihívásra keressük a választ.

Irodalom:

- GLATZ FERENC (főszerk.): *A Magyar Tudományos Akadémia Tagjai. MTA Társadalomkutató Központ – Tudománytár.* Budapest, 2003.
- KAPRONCZAY KÁROLY, VIZI E. SZILVESZTER (szerk.): *Híres magyar orvosok.* Galenus, Budapest, 2000.
- KARASSZON DÉNES, KÓNYA SÁNDOR (szerk.): *A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztályának története (az Európai Tudós Társaságok alapításától 2005-ig).* Scientia Kiadó, Budapest, 2005.
- MIKÓ TIVADAR, MARTON JÁNOS, FARKAS GYULA (szerk.): *Szegedi Egyetemi Almanach (1921–1996).* SZOTE Nyomda, Szeged, 1997.
- (Megjegyzés: valamennyi jelen összefoglalóban megemlített publikáció a PUBMED adatbázisban fellelhető)

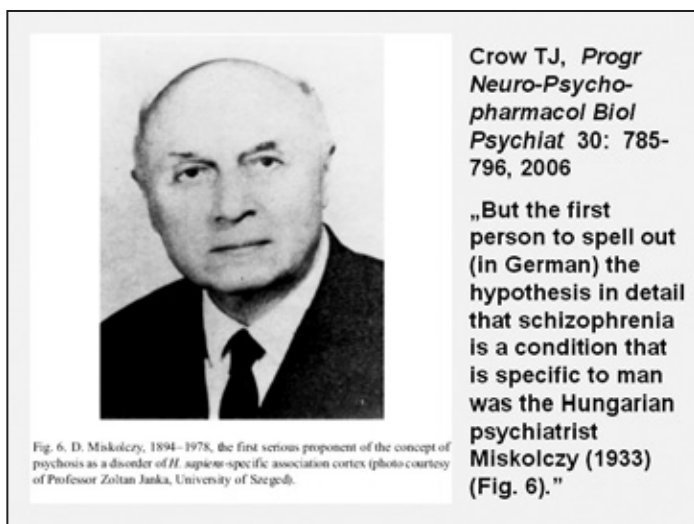
Biológiai pszichiátria Szegeden: az elme kötőszöve az agy

A címben jelzett kifejezés lehet nem helytálló és akár vitatható is, az Olvasó vélekedhet másképpen a test és lélek, az agy és elme viszonyáról (1. ábra), mégis, ennek a felfogásnak hagyománya van Szegeden. A biológiai pszichiátria régi kutatási terület az intézetben, amely 1998-ig egységes Ideg- és Elmegyógyászati Klinikaként működött. A neurológia közelsége is erősítette a nézetet, hogy az agy szerkezetének és működésének eltérései lehetnek felelősek a pszichiátriai zavarok kialakulásáért.



1. ábra. Az agy és az elme kapcsolatának lehetséges módozatai a filozófia tárgykörébe is tartoznak. Az Olvasó – tudásának, felfogásának, beállítódásának, hitének, meggyőződésének megfelelően – választhat a lehetőségek közül. Elképzelhető, hogy a kettőnek semmi köze nincs egymáshoz (középső kép), vagy részlegesen bizonyos mértékben igen (jobb felső rajz), esetleg egy ponton találkoznak (bal alsó), illetve az elme az elsődleges (jobb alsó helyzet). A klinikán folyó biológiai pszichiátriai kutatások a nyíllal jelölt viszonyt fel-tételezik, azaz hogy „az elme (lélek) kötőszöve az agy”.

A Szegeden 10 évig tanszékvezetőként működött (majd később a trianoni elvesztett ország rész visszacsatolása után Kolozsvárra átkerült) *Miskolczy Dezső* professzor (2. ábra) elmélyült patológiai vizsgálatai máig hatnak. Elég itt említeni *Timothy Crow* oxfordi professzort, aki a jubileumi Szent-Györgyi Albert Nobel-díjas konferenciánkra (2012. március 22–25.) kimondottan Miskolczy Dezső emléke miatt jött el, és az előadását is neki szentelte. Miskolczy egy 1933-ban (Szegeden) írt összefoglaló tanulmányában szögezte le, hogy a szkizofrénia a cerebrális humán neoformációk betegsége, azaz bizonyos jellegzetes agyterületeken (prefrontális és temporális lebeny, asszociatív cortex) található morfológiai eltérések a betegségben.



2. ábra. Miskolczy Dezső szkizofréniaiban végzett neuropatológiai kutatásairól szóló összefoglaló tanulmánya 1933-ban jelent meg, amelyre Timothy Crow professzor évtizedekkel később felhívt. Személyes kapcsolatunk révén hozzájutott a közleményhez, amelyet annak megjelenése után 62 évvel kezdődően rendszeresen idézni kezdett munkáiban, az első citáció 1995-ből ered (Crow, T.J.: Constraints on concepts of pathogenesis. Language and the speciation process as the key to the etiology of schizophrenia. ARCH. GEN. PSYCHIAT. 52: 1011–1014, 1995). A 2012-ben Szent-Györgyi Albert Nobel-díjának 75. évfordulója alkalmából megrendezett szegedi konferencián Timothy Crow az előadásában hangsúlyozta Miskolczy Dezső munkájának jelentőségét.

Az évtizedekig tanszékvezető *Huszák István* professzor (3. ábra) is vallotta az agy és elme szoros kapcsolatát. Kutatásaiban egyebek mellett elmebetegségek biológiai korrelátumait kereste, így a szkizofrénia és a porfirin-anyagcsere esetleges összefüggésének területén.

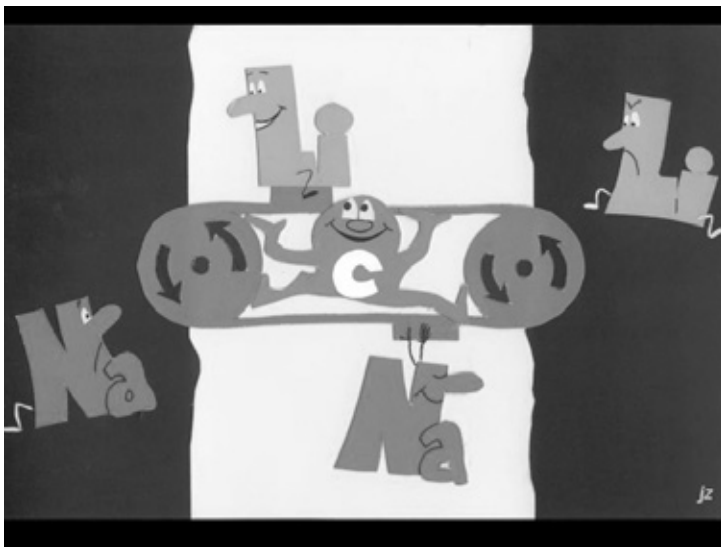


3. ábra. Huszák István tanszékvezető egyetemi tanár a Szegedi Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmegyógyászati Klinikáján 1977-es nyugdíjba vonulásáig biológiai pszichiátriai elveket képviselt. Neuropatológiai, biokémiai és elektrofiziológiai kutatólaboratóriumokat fejlesztett, de nem feledkezett meg a holisztikus emberszemléletről; pszichológus és szociológus munkatársakat foglalkoztatott az orvos, biológus és kémikus kutatók mellett.

Latzkovits László úttörő és meghatározó munkássága során a sejtmembrán iontranszport jellegzetességeit vizsgálta izotóp nyomjelző technika segítségével kezdetben vörösvértestekben, majd idegsejtekben. Ezen módszert hangulatzavart mutató betegcsoportokból vett vérmintákban Szentistványi István alkalmazta, aki munkatársaival bipoláris és unipoláris affektív betegek vörösvértest lithium transzportját is elemezte.

Latzkovits László vezetésével a klinikán az 1970-es években az országban az elsők között szövet- és sejtenyészti laboratórium indult, ahol primér agysejtkultúrákon folytatódtak az iontranszportkutatások az említett munkatársakon túl Rimanóczy Ágnes és Juhász Anna részvételével. Janka Zoltán és kollégái a primér agysejtkultúrák lithiummembrántranszportját vizsgálták és a világon elsőként írták le a vörösvértesthártyában korábban kimutatott lithium–nátrium ellentranszport jelenlétét idegsejtmembránban (4. ábra).

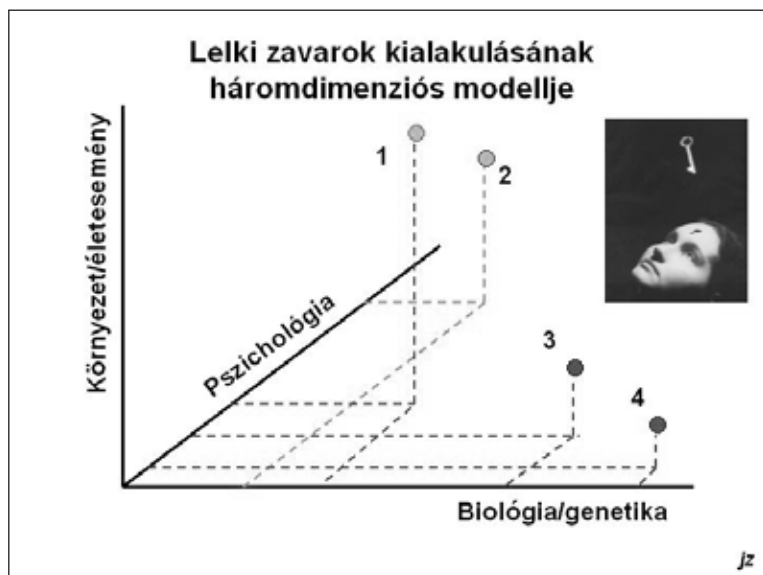
Az ausztráliai Gareth Jones laboratóriumában (University of West Australia, Perth) Janka Zoltán tanulmányútja során agyszövetkultúrában indirekt elektronmikroszkópos morфомetriai módszerrel azt találta, hogy a lithium a neuronba a feszültségfüggő nátriumcsatornán át képes bejutni, valamint szintén tenyésztetben *in vitro* kémiai ingerlés (veratridin, kálium), ill. gátlás (magnézium, tetrodotoxin), kvantitatív ultrastrukturális megközelítés és halmazelméleti matematikai elemzés alkalmazásával kimutatta, hogy neurotranszmitterfelszabadulás során a szinaptikus vezikulák membránja beépül a preszinaptikus membránba.



4. ábra. Lithium–nátrium ellentranszport sejtmembránban. Sztöchiometriája 1:1, a carrier fehérje 1 lithiumot szállít 1 nátriumért cserébe. Másodlagosan aktív transzport, az energiaigényes Na/K pumpa megteremtette egyenlőtlen intra/extracelluláris Na/K ioneloszlás tartja fenn, a magasabb extracelluláris Na-koncentráció az intracelluláris térből a lithiumot részlegesen eltávolítja, ezáltal az intra/extracelluláris lithiumkoncentráció 1-nél kisebb lesz. Ezen transzport vörösvértest- és idegsejt membránban is kimutatható, és a hangulatzavarok különféle csoportjaiban (bipoláris, unipoláris) eltérő jellegzetességeket mutat.

A pszichiátria biológiai alapjai témakörben előbb jegyzet, majd az Akadémiai Kiadó gondozásában könyv született, amely mint ilyen első volt az országban és amelynek három szerzője közül kettő a szegedi klinikáról került ki.

A kutatások kedvező légkörben zajlottak, hiszen az 1977–1993 között tanácskezelőként tevékenykedő Szilárd János egyetemi tanár, akinek tudományos témája inkább a szociálpszichiátria volt és a különféle pszichés zavarok társadalmi-lélektani tényezőinek vizsgálatával foglalkozott, támogatta a biológiai vonalat. Szilárd János felfogására, csakúgy, mint Vargha Miklós professzorára is, a biopszichoszociális megközelítés, a holisztikus emberkép volt jellemző, amely hagyományosan uralkodó nézet volt és maradt is a klinikán. A lelki zavarokat (és a szomatikus betegségeket) nem lehet csak egy dimenzió mentén tekinteni, legalább három tengely (5. ábra) viszonyában szükséges gondolkodni (nem is szólva a negyedikről, a spirituális aspektusról, amely szintén meghatározó lehet).



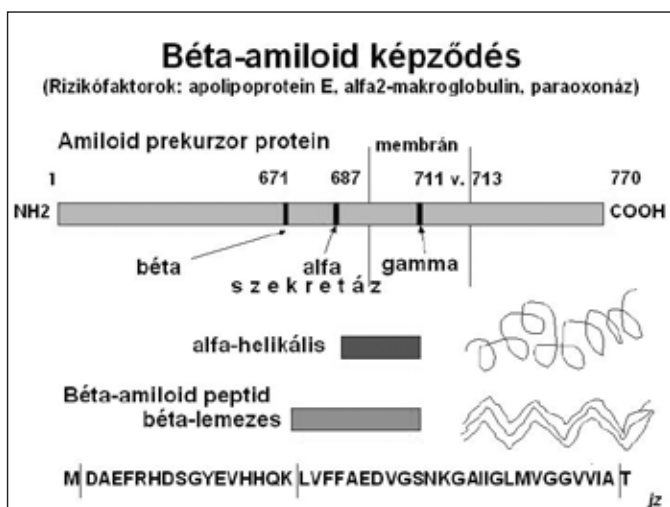
5. ábra. A 3dimenziós megközelítés lehet a kulcs a pszichés zavarok jobb megértéséhez.

A biológiai/genetikai tengely arra utal, hogy az emberek különböznek az agyszerkezet, huzalozottság, kapcsolódási mintázat, neurotranszmitter biokémia és idegéletani működések tekintetében, amelyeknek genetikai alapjai is vannak, és epigenetikai hatások is módosíthatják azokat. A környezeti tényező, életesemény (tengely) másként hathat különféle személyekre (egyesek esendőbbek másoknál), amelyet az egyén élete során (kiskorától kezdődően) kifejlődött pszichológiai mechanizmusok (tudattalan elhárító és megküzdő jellegű) tovább alakítanak (tengely). Ráadásul ugyanazon személy életében is előfordulhat időszak, amikor ugyanolyan súlyosságú környezeti stresszre érzékenyebben reagál. Egy adott lelki zavar (jelölések: 1–4) kifejlődése tehát legalább három tényező függvénye (negyedikként a spirituális dimenzió), amely természetesen nem azt jelenti, hogy mindegyik pszichés zavarnál azonos jelentőségűek az egyes tengelyek. Az 1. számmal jelölt esetben a környezeti tényező meghatározó (pl. poszt-traumás stressz betegség), de a többi tengely is részt vesz benne (ugyanazon természeti csapásra nem mindenkinél fejlődik ki a betegség), míg a 4. szám esetében (pl. Alzheimer-kór) a biológiai faktorok meghatározóak.

1993-tól jelen fejezet írója töltötte be a tanszékvezetői tiszteket, és a fentiekben vázolt holisztikus koncepció szellemében irányította a pszichiátriai kutatásokat is az oktatás és betegellátás mellett. A biológiai vizsgálati módszerek meghatározóak voltak és számos területen sikerült nemzetközi elismerést kiváltó megfigyeléseket tenni.

A klinikán az országban másodikként indult meg Memória/dementia szakambulancia, amely azóta is működik (az elsőnek számító évekkel ezelőtt megszűnt az országos intézet felszámolása miatt), amely a klinikai kutatásokhoz is jó háttérrel nyújt. Az Alzheimer-kór és egyéb dementiák vizsgálatainak

eredményei két akadémiai (MTA) doktori értekezés alapját képezték a számos PhD értekezés mellett. *Kálmán János* és munkatársai az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközponttal kollaborációban a sejtmembrán fluiditás eltéréseit jelemeztek dementiában, míg *Kálmán János*, *Fehér Ágnes*, *Álmos Péter*, *Juhász Anna* és *Janka Zoltán* molekuláris biológiai technikákkal a lehetséges genetikai rizikófaktorokat keresték (pl. apolipoprotein-E, α 2-makroglobulin, paraoxonáz, interferon- γ , tau-fehérje, foszfolipáz A2, ciklooxygenáz-2 génvariációk) és írták le nemzetközi szaklapokban különféle dementia típusokban, ill. hazai populációkban. *Pákáski Magdolna* és munkatársai állatkísérletes modellekben a lipid, anyagcsere és dementia összefüggéseit, a β -amiloid-keletkezés jellegzetességeit (6. ábra) és a citoszkeletális rendszer eltéréseit vizsgálták és közölték.



6. ábra. Alzheimer típusú dementiában a szenilis plakkok közepén és másutt (pl. erek falában) β -amiloid-lerakódás észlelhető, ez tekinthető a kórkép egyik lényeges szövettani ismervének. A β -amiloid peptid az amiloid prekursor fehérje kóros hasításának terméke: normál esetben az α -szekretáz működik, amelynek produktuma α -helikális térszerkezetet vesz fel. Kóros viszonyok között a β -szekretáz működik és a γ -szekretázzal együtt az amiloid prekursor fehérjéből 40–42 aminosavból álló peptidet hasít ki, amelynek térszerkezete minden eltakarítási kísérletnek ellenálló β -lemezes. A β -amiloid peptid aminosav sorrendje az ábra alján olvasható a normál és kóros hasítások feltüntetésével.

A pszichiátriai zavarok modellezésére állatkísérletek nem igazán alkalmasak, tekintve a lelki betegségek erősen humán jellegét. Ennek ellenére bizonyos korlátokkal mégis el kell fogadni állatmodelleket, hiszen a tudomány nélkül nem tud alapvető idegrendszeri mechanizmusokat megismerni, és a gyógyszerfejlesztésekben is nélkülözhetetlen. Stresszhatás, szorongás, depresszió,

dementia egyes tünetei cerebrális háttérének feltárásában az állatmodellek értékes információkkal szolgálnak. A szkizofrénia, ha lehet, tünettaniilag még bonyolultabb a modellezés szempontjából (pl. téveszme, hallucináció), mégis, a kutatási erőfeszítések számos érdekes és innovatív új irányt fejlesztettek ki. Ilyennek számít az a vonulat, amiben a klinika kollaboratív partnerként működik együtt *Mirnic's Károly* laboratóriumával (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA), elsősorban *Horváth Szatmár* által (7. ábra).



7. ábra. Magas impakt faktorú tudományos folyóiratokban megjelent publikációkból a lap címlapjára kiválasztott fotók mint különleges megtiszteltetés a közlemények szerzőinek.

Mindkét esetben a nemzetközi kollaborációban (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA) végzett munka anatómiai és szövettani részét a klinika munkatársa, Horváth Szatmár végezte. GABA-erg (bal oldal kép: neuropeptid Y tartalmú, jobb oldali: cannabinoid receptor-1 pozitív) interneuronokban a GABA neurotranszmitter szintézisében szereplő glutaminsav dekarboxiláz enzim molekuláris biológiai eszközökkel történő elnémítása után alkalmazott többszörös immunhisztokémiai jelölések a szkizofrénia transzgenikus állatmodelljének tekintett egerek hippocampusában (a MOL. PSYCHIAT. 2010. októberi és a NEUROBIOL. DIS. 2014. márciusi számainak címlapjai). Horváth Szatmár és Mirnic's Károly két alkalommal is szerkesztőségi felkérésre bevezetőt (editorial) írt neves szaklapokban megjelent közleményekhez (NAT. MED. 15: 488–490, 2009 és AM. J. PSYCHIAT. 171: 1–4, 2014).

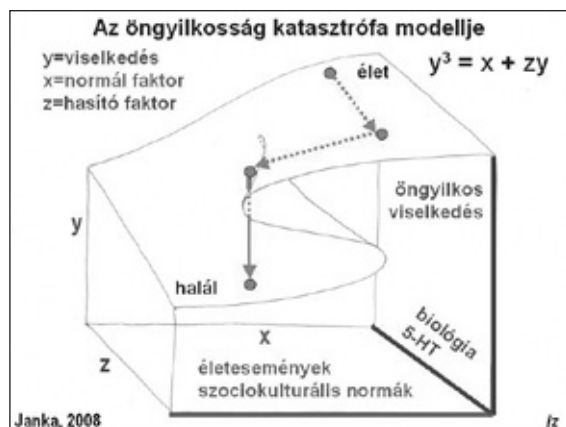
A kutatócsoportnak a GABA (γ-aminovajsav) rendszer szkizofréniában megfigyelt eltéréseire alapozva olyan transzgenikus egértörzset sikerült molekuláris biológiai módszerekkel (bakteriális mesterséges kromoszóma, mikro-RNS elnémítási technológia) előállítani, amelyben koleciszto kinint és neuropeptid Y-t kifejező cerebrális interneuronok csoportjaiban a GABA-t szintetizáló enzim (glutaminsav dekarboxiláz) szuppresszált, inaktív, azaz nem működik. Érdekesség, hogy az egérmodell szkizofréniára emlékeztető magatartási mintázatot mutat. Egy másik (európai) kollaborációban a klinikáról Álmos Péter a figyelemzavar-hiperaktivitás kórállapot (ADHD) transzgenikus egérmodelljének kialakításán dolgozik.

A fentiekben említett GABA mint gátló neurotranszmitter mellett az általános serkentő ingerületátvivő anyag a glutamát az agyban. A pszichés zavarok neurokémiai hátterében egyéb transzmittereknek is jelentősége van (8. ábra). A dopamin, szerotonin, noradrenalin és acetilkolin tartoznak ide, és a gyógyszeres kezelés is alapvetően ezen jelátvivő molekulák receptorait vagy transzportereit célozza meg: gátolja vagy serkenti azokat. A pszichiátriai zavarok patokémiájában az említett neurotranszmitterek kiveszik részüket, de eltérő módon: az egyes betegségeket – kis erőltetéssel – szinte fel lehet fűzni egy adott neurotranszmitterre, pl. a szorongást a GABA, a fenciklidin kábítószerhatást a glutamát, a stresszhatást a noradrenalin, az Alzheimer-kórt az acetilkolin, a depressziót a szerotonin, a szkizofréniát pedig a dopamin vonulatára. Nyilván a kölcsönhatások révén minden mindennel összefügg, azaz egy neurotranszmitter eltérése befolyásolja a többiek működését is. A gyógyszerek alapvetően a jellemző transzmitter kóros működését próbálják helyrehozni, hiány esetén előanyagpótlás, szintézisfokozás, felszabadulásserkentés, visszavételgátlás, receptorstimulálás és lebontó enzim gátlás stratégiai mechanizmusokkal. Amennyiben a transzmitter mennyisége túl sok, vagy működése túlzott, a fenti stratégiák ellenkezője a megközelítés. Az egyes neurotranszmitterek a normál pszichológiai mechanizmusokban is – nyilván átfedésekkel – alapvető szerepet játszanak, és éppen valamilyen irányú kisiklásuk járul hozzá, hogy a normál működésből betegség tünetek keletkeznek.



8. ábra. Kémiai ingerületátvivő anyagok megjelenése a lelki élet pszichológiai kategóriáiban. Az egyes pszichés funkciók mögött – az átfedéseket is figyelembe véve – bizonyos neurotranszmitterek inkább szerepeltethetők. A dopamin a jutalmazás, végrehajtó/kivitelező működések, a célirányultság és öröm érzése terén, a noradrenalinval együtt a hajtóerő (drive), figyelem, energia területén, a szerotoninnal együtt az étvágy és szexuális funkciókban (ellentetes hatások), míg a 3 transzmitter közösen a hangulat, érzelem és megismerő működésekben. A szerotonin az agresszióban, impulzivításban, érzelmi válaszokban, a noradrenalinval együtt a szorongás, feszültség és ingerlékenység tünetei kialakulásában, míg a noradrenalin a szociális működésekben, rövid távú memóriában és az éberség számára alkot neurokémiai hátteret.

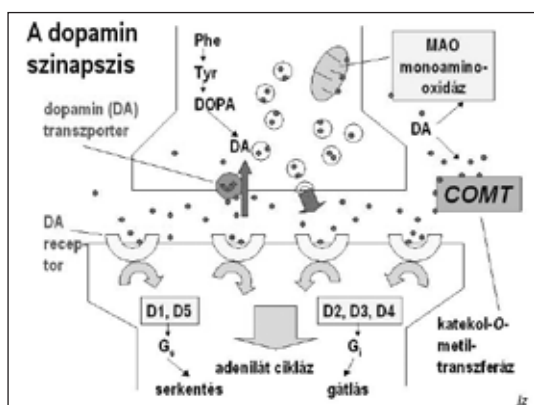
Természetesen a biológiai háttér (pl. neurotranszmitterek) gyengébb működése egyfajta sérülékenységet (vulnerabilitást) jelent és a környezeti tényezők, stresszhatások könnyebben érvényesülnek. Ez még olyan komplex jelenség-nél is tetten érhető, mint az öngyilkosság. Tudományos adatok jelzik, hogy ilyen hajlamosító biológiai tényező a szerotonin rendszerdiszfunkciója, amely alapot teremt impulzív/agresszív viselkedésre. Az öngyilkosság is egyfajta agresszió, az egyén saját maga ellen fordul. A szerotonin neurotranszmitter központi idegrendszeri végtermékét az 5-hidroxi-indolecetsavat alacsonyabb koncentrációban találták szuicidiumot drasztikus eszközökkel (vágószerszám, ugrás) megkísérelt, de szerencsésen túlélő személyek liquor cerebrospinalisában, az enyhébb módszereket (gyógyszer) választókhoz és kontrollegyénekhez képest. A szuicidium egy lehetséges geometriai/topológiai katasztrófa modell-jét demonstrálja a holisztikus szemlélet jegyében a 9. ábra.



9. ábra. Az öngyilkos viselkedés katasztrófa-modellje. Az X, Y és Z tengelyek kialakította 3dimenzionális katasztrófa-felszín (egyenlet: $y^3 = x + zy$) csak a térben közelebbi (redős) részen okoz ugrásszerű hirtelen változást, amikor a pont az X tengely (normál faktor) mentén jobbról balra haladva a felületi redő mentén az alsóbb felszínre zuhan az Y tengelyen (öngyilkosság, halál). Amennyiben a pont a Z tengely (hasító faktor) mentén a hátsóbb régióban van, az X tengelyen balra haladva nincs katasztrófális változás az Y értékben (élet). Az X tengely mint normál faktor a szuicidiumnál megfeleltethető a szociokulturális normákba ágyazott életeseményeknek, a végzetes tettet valamilyen esemény válthatja ki. Ez önmagában azonban nem lehet egyedüli tényező, hiszen az emberek túlnyomó többsége ugyanolyan típusú és súlyosságú környezeti ingerre nem kísérel meg öngyilkosságot. Elképzelhető, hogy a sérülékenységet az idegrendszeri biológia és patofiziológia adhatja. Ilyen lehet a szerotonin neurotranszmitter elégtelen (kóros, kisiklott) működése (Z tengely, hasító faktor), amelynek következtében a felszínen a pont a Z tengelyen a veszélyzónába, a katasztrófa redő oldalára kerül (Janka, Z.: Molecular biological underpinnings of suicidal behaviour. ITAL. J. PSYCHOPATHOL. 14 (Suppl.): 22–23, 2008)

A mintavétel (vér, liquor, bőrbopszia) betegcsoportokban sokszor körülményesen végezhető, és a periférán kapott eredmények nem feltétlenül jelzik a központi idegrendszeri jellegzetességeket. Ezért az *in vivo* agyi képalkotó eljárások nélkülözhetetlenek a pszichiátriában is, mind a rutin betegellátásban a diagnózis felállításban, mind pedig a tudományos kutatásban az elmeműködések jobb megismerése céljából.

Az akkor Nemzetközi Egészségügyi Központnak (IMC) nevezett intézettel kollaborációban (vezető partner: *Csernay László* egyetemi tanár) szkizofréniás betegekben cerebrális mágneses rezonancia (MRI) felvételek készültek, amelyeket *Szendi István* és munkatársai morфомetriailag elemeztek, az adatokat kognitív pszichológiai tesztbattériák eredményeivel vetették össze, és a neurokognitív jellemzők, ill. az MRI-vel mért agyi regionális értékek között korrelációkat állapítottak meg. A Nukleáris Medicina Intézettel egy hosszabb időn át egyéb területeken (Alzheimer-kór és egyéb dementiák differenciál, diagnosztikája, dopamin receptor vizualizálás, 10. ábra) is folyó együttműködésben (vezető partner: *Pávics László* egyetemi tanár) egyfoton emissziós komputertomográfia (SPECT) technikával technécium-99m (^{99m}Tc) izotóppal jelölt TRODAT-1 liganddal a dopamin (DA) transzporter (elhelyezkedése a preszinaptikus membránban, 10. ábra) aktuális állapotát és a bupropion antidepresszív gyógyszer DA transzporterhez való kötődését (mértéke: 21%) sikerült megmérni depressziós betegekben *Árgyelán Miklósnak* és kollégáinak. A vizsgálat nemzetközi vonatkozásban is az elsők között volt, az alkalmazott SPECT módszerrel pedig az első, mivel a másik két tanulmány PET (pozitron emissziós tomográfia) technikát használt.



10. ábra. A dopaminerg szinapszis vázlata. A tirozin \rightarrow DOPA szintézis után a DOPA-ból az aromás aminosav dekarboxiláz enzim segítségével dopamin (DA) képződik, amely szinaptikus vezikulákban raktározódik. Az akciós potenciál axonvégződésbe érkezésekor

kalcium-szignállal a DA a vezikulákból felszabadul. A DA felszabadulásnak egy jelentőség tulajdonításra (saliency attribution) indukálódó fázisos és egy tónusos, állandó jellegű formáját különböztetjük meg. Utóbbi valószínűleg nem-szinaptikus, extraszinaptikus kommunikációt jelent az agyban, amelynek jelentősége a kutatási adatok tükrében egyre ismerttebbé válik. A szinaptikus vezikulákból felszabaduló DA visszavétele a preszinaptikus terminálba DA transzporter (DAT) segítségével történik. A DAT génnek hosszúság-polimorfizmusa (variable number of tandem repeats, VNTR) ismeretes. A DA lebontás egyik útja a monoamino-oxidáz (MAO), a másik a katekol-O-metiltranszferáz (COMT) enzim, amelynek génjében aminosavcserét eredményező funkcionális jelentőségű egypon-tos nukleotid polimorfizmust találtak (Val-158-Met). A G-fehéjével kapcsolt DA recepto-rok két fő családja a D1 (D1/D5), amely G_s -proteinnel kapcsoltan adenilátcikláz-serkentő, míg a D2 (D2/D3/D4) receptorcsalád G_i átvittel adenilátcikláz-gátló működésű. A DA receptorok számos genetikai variációjáról tudunk, egyik ilyen a dopamin D3 receptor gén-jének egypon-tos nukleotid polimorfizmusa, amely a receptor N-terminálisánál a 9. pozíci-óban Ser/Gly cserét eredményez, vagy a D2 receptor Ser-311-Cys polimorfizmusa.

A 10. ábrán feltüntetett és ábraaláírásban részletezett dopamin D3 receptor egypon-tos nukleotid génpolimorfizmusa (SNP) tükrében *Szekeres György* és munkatársai szkizofréniában az antipszichotikus gyógyszerekre adott terápiás választ vizsgálták, és azt találták, hogy a szerin-szerin genotípusú és a sze-rin allél hordozó beteg kevésbé reagál a kezelésre. A dopaminrendszer D2 receptora gyógyszerkötését is elemeztük a már említett SPECT technikával, ligandként iodobenzamid (IBZM) szerepelt.

Agyi funkciók vizsgálatára és feltérképezésére *Csifcsák Gábor* és kollégái elektrofiziológiai (EEG, kiváltott válasz) technikákat használva összehason-lító elemzéseket tettek különféle paraméterekben bipoláris hangulatzavar és szkizofrénia csoportokban. *Kéri Szabolcs* és munkatársai neurokognitív és pszichofiziológiai módszerekkel a fenti két betegcsoportra, valamint endofe-notípusaikra markereket találtak, ami jelentős nemzetközi visszhangot váltott ki. *Must Anita* és kollégái komputerizált kognitív tesztekkel (Iowa Gambling Task) a döntéshozatali stratégiákban mutattak ki érdekes eltéréseket beteg-csoportokban és különféle személyiségtípusokban, amelyeket a szerotonin transzporter génpolimorfizmusával is korreláltattak.

Amint a bevezetőben áll, az agy-elme, test-lélek problematikája filozó-fiai kérdés is, amelynek részletezése nélkül is megállapítható, hogy az elmúlt évtizedekben az idegtudományok rendkívül gyors fejlődése és eredményei lehetővé tették, hogy a pszichés funkciók hátterében álló neurális folyama-tokat, illetve az agy és elme közötti összefüggéseket jobban megérthessük. A biológiai pszichiátria jelenlegi helyzetéhez meghatározó jelentőséggel járul-tak hozzá *(i)* a kognitív pszichológia és neurobiológia összefogásán alapuló kognitív idegtudomány, *(ii)* a molekuláris biológia és genetika, valamint

(iii) a korszerű *in vivo* humán képalkotó eljárások tudományos eredményei. Az is felmerül, hogy a jövőben a klasszikus pszichiátriai noológia helyett új típusú, a kóros lelki tünetek mögött rejlő agyi patofiziológiát is figyelembe vevő dimenzionális betegségsztyályozás alakul ki és a biomarkerek használata bevonul a pszichiátriába mind a diagnosztikában, mind a terápia követyésében. A farmakogenetikának is eljöhety a szerepe az optimális gyógyszerek egyénre szabott kiválasztásában, miként azt egy Nostradamus szellemében írt négysoros prófécia megjövendöli: „*Interjú a tágas félhomályban/Majd színes pötytylemez fölé mereng/Betege génföldrajza nyomában/A legillöbb gyógyszer fénye dereng*” (jz).

A Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikáján a tudományos kutatások a fentiekben körvonalazott területeken jelenleg is nagy intenzitással folynak, a klinikai állásban lévő munkatársak mellett PhD és TDK-s hallgatók bevonásával, valamint nemzetközi és hazai együttműködésekety is felhasználva. A klinika elmúlt 21 évében három akadémiai (MTA) doktori értekezés került megírásra (időrendben: Janka Zoltán, Kálmán János, Kéri Szabolcs) és számos PhD-dolgozat készült el. Megemlíthető, hogy az ezt megelőző időszakban a klinikán (az Ideg- és Elmegyógyászati Klinikát is beleértve) pszichiátriai témában nem született MTA doktori értekezés. E sorok írója vallja Maimonides halhatatlan imáját: „*Tégy mértékletessé mindenben ó Mindenható, kivéve a tudomány iránti szeretetety*”, valamint Sir Isaac Newton felfogását: „*Ha tovább tudtunk látni, amiatt volt, mert óriások vállán álltunk*”.

Irodalom:

- ÁLMOS, P.Z., HORVÁTH, S., CZIBULA, Á., RASKÓ, I., DOMJÁN, N., JUHÁSZ, A., JANKA, Z., KÁLMÁN, J.: Tau haplotypes and ApoE4 do not act in synergy on Alzheimer’s disease. *Psychiat. Res.* 186: 448–450. 2011.
- ÁRGYELÁN, M., SZABÓ, Z., KANYÓ, B., TANÁCS, A., KOVÁCS, ZS., JANKA, Z., PÁVICS, L.: Dopamine transporter availability in medication free and in bupropion treated depression: A ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT study. *J. Affect. Disord.* 89: 115–123. 2005.
- CROW, T.J.: March 27, 1827 and what happened later - the impact of psychiatry on evolutionary theory. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 30: 785–767. 2006.
- CSIFCSÁK, G., GARAB, G., SZENDI, I., JANKA, Z.: Gamma band response during auditory information processing in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 18 (Suppl. 4.): S404. 2008.

- FEHÉR, Á., JUHÁSZ, A., RIMANÓCZY, Á., KÁLMÁN, J., JANKA, Z.: Association study of interferon- γ , cytosolic phospholipase A2, and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms in Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* 18: 983–987. 2010.
- HUSZÁK, I., DURKO, I.: The metabolism of the indole compounds in schizophrenia. *Psychiatr. Neurol. (Basel)* 143: 407–415. 1962.
- JANKA, Z., SZENTISTVÁNYI, I., RIMANOCZY, A., JUHASZ, A.: The influence of sodium and potassium on lithium uptake by primary brain cell cultures at 'therapeutic' lithium concentration. *Psychopharmacology* 71: 159–163. 1980.
- JANKA, Z., JONES, D.G.: Quantitative ultrastructural approaches to the analysis of synapses in culture. In: *Current Topics In Research On Synapses* (D.G. Jones, ed.), Vol. 2. pp. 1-58, Alan R. Liss, New York, 1984.
- JUHÁSZ, A., RIMANÓCZY, Á., BODA, K., VINCZE, G., SZLÁVIK, G., ZANA, M., BJELIK, A., PÁKÁSKI, M., BÓDI, N., PALOTÁS, A., JANKA, Z., KÁLMÁN, J.: CYP46 T/C polymorphism is not associated with Alzheimer's dementia in a population from Hungary. *Neurochem. Res.* 30: 943–948. 2005.
- KÁLMÁN, J., DEY, I., VARGA, SZ.I., MATKOVICS, B., BROWN, D., JANKA, Z., FARKAS, T., JOÓ, F.: Platelet membrane fluidity and plasma malondialdehyde levels in Alzheimer's demented patients with and without family history of dementia. *Biol. Psychiatr.* 35: 190–194. 1994.
- KÉRI, S., KELEMEN, O., BENEDEK, G., JANKA, Z.: Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol. Med.* 31: 915–922. 2001.
- LATZKOVITS, L., SENSENBRENNER, M., MANDEL, P.: Tracer kinetic model analysis of potassium uptake by dissociated nerve cell cultures: glial-neuronal interrelationship. *J. Neurochem.* 23: 193–200. 1974.
- LIPCSEY ATTILA, SZENTISTVÁNYI ISTVÁN, JANKA ZOLTÁN: *A pszichiátria biológiai alapjai*. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1986.
- MISKOLCZY, D.: Über das anatomische Korrelat der Schizophrenie. *Z. Gesamt. Neurol. Psychiatr.* 147: 509–544. 1933.
- MUST, A., JUHÁSZ, A., RIMANÓCZY, Á., SZABÓ, Z., KÉRI, S., JANKA, Z.: Major depressive disorder, serotonin transporter, and personality traits: Why patients use suboptimal decision-making strategies? *J. Affect. Disord.* 103: 273–276. 2007.
- PÁKÁSKI, M., HUGYECZ, M., SÁNTHA, P., JANCSÓ, G., BJELIK, A., DOMOKOS, Á., JANKA, Z., KÁLMÁN, J.: Capsaicin promotes

the amyloidogenic route of brain precursor protein processing. *Neurochem. Internat.* 54: 426–430. 2009.

- SCHMIDT, M.J., HORVATH, S., EBERT, P., NORRIS, J.L., SEELEY, E.H., BROWN, J., GELLERT, L., EVERHEART, M., GARBETT, K.A., GRICE, T.W., CAPRIOLI, R.M., MIRNICS, K.: Modulation of behavioral networks by selective interneuronal inactivation. *Mol. Psychiat.* 19: 580–587. 2014.
- SZEKERES, G., KÉRI, S., JUHÁSZ, A., RIMANÓCZY, Á., SZENDI, I., CZIMMER, C., JANKA, Z.: Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 124B: 1–5. 2004.
- SZENDI, I., KISS, M., RACSMÁNY, M., BODA, K., CIMMER, C., VÖRÖS, E., KOVÁCS, Z.A., SZEKERES, G., GALSI, G., PLÉH, C., CSERNAY, L., JANKA, Z.: Correlations between clinical symptoms, working memory functions and structural brain abnormalities in men with schizophrenia. *Psychiat. Res. Neuroimag.* 147: 47–55. 2006.
- SZENTISTVÁNYI, I., JANKA, Z.: Correlation between the lithium ratio and Na-dependent Li transport of red blood cells during lithium prophylaxis. *Biol. Psychiat.* 14: 973–977. 1979.

Kísérletes szív-ér rendszeri kutatások Szegeden

Szegeden a legszélesebbkörű kísérletes kardiológiai, ill. szív-ér rendszeri kutatásra a Farmakológiai és Farmakoterápiai (korábban Gyógyszertani) Intézetben került sor, ahol közel öt évtizede hazai és nemzetközi elismertségű tudományos vizsgálatok folynak. Ezen a téren jelentős eredmények születtek a Biokémiai és a Sebészeti Műtéttani Intézetben is. – Mielőtt ezek részletesebb ismertetésére kerülne sor, említést érdemel, hogy a szegedi vonatkozású experimentális keringéskutatás neves előfutára volt Szent-Györgyi Albert. A Nobel-díjas kutatóorvos, noha Klebelsberg Kuno kultuszminiszter már 1928. október 1-jén kinevezte a szegedi Orvosi Vegytani Intézet igazgató-professzorává, 1926 és 1930 között többnyire Cambridge-ben dolgozott. A katedrát ténylegesen csak 1931 januárjában foglalta el, amikor családjával Szegedre költözött. Szent-Györgyi még Cambridge-ben Druryval kutyaán tanulmányozta az adeninszármazékok szívhatásait. Kimutatták, hogy az *adenozin* tágítja a koszorúartériákat, s sinus bradycardiát és/vagy teljes A-V blokkot okoz. Az észlelt negatív kronotrop és dromotrop hatást húros galvanométerrel készített EKG-val is alátámasztották. Eredményeikről a *Journal of Physiology* (London) hasábjain számoltak be 1929-ben (Drury A., Szent-Györgyi A. 1929), tehát akkor, amikor Szent-Györgyi már kinevezett tanszékvezető egyetemi tanár volt Szegeden.

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

A Farmakológiai Intézetben a kardiovaszkuláris kutatómunka irányítását a kezdetektől fogva (1967) az iskolateremtő Szekeres László és legközelebbi munkatársa, majd tanszéki utóda, Papp Gyula akadémikus látta el; jelenleg tanítványuk Varró András az intézet igazgatója (*1. ábra*). Az intézet metodikai felkészültsége az experimentális szív-ér rendszeri kutatás terén biokémiai és az egyes szívizomsejtek funkciójának követésétől az éber, instrumentált egész állat szívműködésének, keringési paramétereinek regisztrálásáig terjed, s újabban a molekuláris kardiológia lehetőségeit is felöleli. A kutatás az intézet gerincét alkotó, Biokémiai, Hemodinamikai és Szívelektrofiziológiai Kutatócsoportja köré szerveződött, azonban a vizsgált témák összetettsége időről időre ezen részlegek munkájának együttműködését igényli.

**Szegedi Orvostudományi Egyetem
Gyógyszertani Intézet**



1954

(Láng Imre sebész professzor festménye)

**Szegedi Tudományegyetem
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet**



2007

Az intézet igazgatói 1967 óta



**Szekeres László
1967-1991**



**Papp J. Gyula
1991-2001**



**Varró András
2001-**

(Szekeres László professzor festményei)

1. ábra.

A biokémiai kísérleteket Takács István vezette, és a mitokondriális funkció tisztázásában ígéretes eredményeket ért el 1983-ban az USA-ba távozott Vághy Pál (2. ábra).



2. ábra. Szekeres professzor és Vághy Pál magyarázza kísérleti eredményeit egy külföldi vendégnek.

A hemodinamikai vizsgálatokat 1991-ig közvetlenül Szekeres László irányította, elsősorban Udvary Éva közreműködésével; 1994 óta Végh Ágnes a Hemodinamikai kutatócsoport vezetője. A szegedi experimentális lehetőségek, az intézet eredményei és kedvező kutatási atmoszférája jelentős befolyást gyakorolt James Roy Parratra, a Glasgoi Strathclyde Egyetem professzorára, aki a volt Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem díszdoktoraként és az intézet vendégprofesszoraként több évtizeden át rendszeresen és konstruktívan részt vett a hemodinamikai kutatásokban (3. ábra).



3. ábra. Szekeres és Parratt professzorok munka közben

A szívelektrofiziológiai kutatómunka 1969-től 2001-ig Papp Gyula irányításával folyt, aki 1991-ig az igazgatóhelyettesi, ezt követően 2001-ig az intézet igazgató-professzori teendőket is ellátta. A mikroelektrofiziológiát az Oxfordi Egyetemen Vaughan Williamstól sajátította el, amelyet az intézetben is meghonosított (Papp J.Gy., Vaughan Williams E.M. 1969). Meghatározó mun-

katársai Varró András, Németh Miklós, Virág László, Jost Norbert, Hála Ottó, Borbola József és Fazekas Tamás voltak. Tanszékvezetői megbízatásának befejezése óta mind az intézet, mind a Szívelektrofiziológiai Kutatócsoport vezetését Varró András vette át. – 1999-ben, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagjaként és professzori rangját megőrizve, Papp Gyula az intézetben belül Akadémiai Keringésfarmakológiai Kutatócsoportot alakított (4. ábra), amelynek tagjai: kezdetben Varró András, Jost Norbert, Krassói Irén, Kun Attila és Tálosi László, később már Varró András vezetésével még Acsai Károly, Kohajda Zsófia és Tóth András.



4. ábra. A Magyar Tudományos Akadémia és a Szegedi Tudományegyetem Keringésfarmakológiai Kutatócsoportja (2006).
(Középpütt ül Papp Gyula, mögötte áll Varró András.)

Ez a részleg is elsősorban szívelektrofiziológiával és elektrofarmakológiával foglalkozott az intézet Szívelektrofiziológiai Kutatócsoportjával szoros kooperációban. –Az intézetben az elmúlt évtizedekben és nagyrészt jelenleg is művelt főbb témák közt szerepelnek a következők: szívritmuszavarok (modellek, pro- és anti-aritmiás farmakológiai és egyéb hatások és ezek mechanizmusa), szívizomiskémia (anginamodellek, antianginás beavatkozások), a szív

stresszadaptációja [gyógyszeres, iszkémiás és terheléses (általános fizikai és szivingerléses) prekondicionálás], a fejlődő és az öregedő szív gyógyszerérzékenysége, a szívelégtelenség gyógyszeres befolyásolása.

Az intézetben folyó aritmiakutatás kezdeti időszakának (5. ábra) végéig (1971-ig) a szívritmuszavarok tanulmányozásának fő módszere az *in situ* macskaszív pitvari és kamrai elektromos fibrillációs küszöbének mérése volt, amellyel többek között a hipotermia, hipoxia és az akut szívelégtelenség által előidézett aritmiakészség fokozódás extrakardiális tényezői közül főként a centrális vegetatív idegrendszeri szabályozás meghatározó szerepét sikerült kimutatni.



5. ábra.

Szegedi Orvostudományi Egyetem, Gyógyszerszertani Intézet 1980.

Igazgató: Prof. Szekeres László.

Bal oldalt áll : Dr. Szekeres László;

alsó sor balról jobbra: Dr. James Roy Parratt (Glasgow), Dr. Papp Gyula,

Dr. Takáts István, Dr. Fazekas Tamás és Dr. Pataricza János;

középső sor: Mórachalmi Antalné, Német Jolán, Murányi Lászlóné, Authné Fehér Mária,

Dr. Csete Klára, Dr. Leprán István, Dr. Bor Pál, Dr. Boros Erzsébet;

felső sor: Hegedűs Lenke, Dr. Végh Ágnes, Dr. Udvarý Éva,

De Rivo Márta, szerb vendégkutató, Dr. Németh Miklós,

Soós Éva, Csaba János, Dr. Koltai Mátyás.

Ezeket az eredményeiket, valamint a kísérletes aritmiákra és antiaritmiás szerekre vonatkozó megállapításaikat Szekeres és Papp az Akadémiai Kiadó gondozásában megjelent monográfiájukban foglalták össze részletesen (Szekeres L., Papp J.Gy. 1971). Egyébként az antiaritmiás hatás tanulmányozására alkalmas, számos egyéb modell is kidolgozásra került az intézetben, amelyek részét alkotják Szekeres és Papp egy későbbi, a Handbook of Experimental Pharmacologyban megjelent monográfiájának (Szekeres L., Papp J.Gy. 1975). A szerzőpáros kutyán végzett vizsgálatai során már az is korán kitűnt, hogy a szívkamrák adrenerg eredetű aritmiák iránti vulnerabilitása, fokozott elektromos instabilitása a kamrai ingerületvezetés és ingerlékenység-helyreállítás (refrakteritás) inhomogenitásának növekedésével függ össze, ami a β -adrenerg receptorok blokkolásával megelőzhető. Az aritmia-hajlam mechanizmusát tovább vizsgálva kiderült, hogy kutyaszívkamrán az ingerlékenység-helyreállítás aszinkronizmusa egy iszkémiás góc-modell kiterjesztésével nemcsak növekszik, hanem a szív ciklus késői szakaszában alkalmazott extrainger képes ilyenkor „re-entry” típusú aritmiasorozat kiváltására is. – Főként Borbola József, majd Fazekas Tamás munkássága nyomán az intézetben számos megállapítás született a zsírsavak (oktanoát, oleát, arachidonát) és lizolipidek aritmogén hatásáról, továbbá Leprán István vizsgálatai alapján a telítetlen zsírsavakkal dúsított diéta (főként a linolsavban gazdag naprafogóolaj, részben a szójaolaj) éber-patkány-modellen (Leprán I. és mtsai. 1981) koronáriaokklúzióval és reperfúzióval kiváltott letális aritmiákat gátló befolyásáról. Az utóbbi felismerések arra utaltak, hogy a szívizom sejtmembrán foszfolipid struktúrájának fokozatos átépülése kardioprotektív hatású lehet. Ezek a megfigyelések jelentős részét alkotják Leprán István akadémiai doktori értekezésének is (*„A hirtelen szívhalál gyógyszeres és diétás megelőzésének lehetőségei állatkísérletes modellekben, 2002*). Értékes megállapításokat tett patkányban a posztinfarktusos aritmiák és a gyulladásos folyamatok jelentőségére, valamint a szteroidkezelés antiiszkémiás protektív hatásának mechanizmusára vonatkozólag Koltai Mátyás (Koltai M. és mtsai. 1985), akinek közvetlen munkatársai közül a ma már Debrecenben tanszékvezető egyetemi tanár, Tósaki Árpád egyebek mellett a patkányban előidézett reperfúziós miokardiumkárosodás, ill. aritmiák elleni gyógyszeres (diltiazem, metoprolol) és más védőhatásokban a szívfrekvencia-csökkenés központi szerepét is kimutatta (Tósaki Á. és mtsai. 1987). Koltai Mátyás vezetése mellett kezdte meg orvostanhallgatóként kutatói pályafutását Ferdinandy Péter, jelenleg a Semmelweis Egyetem Farmakológiai Intézetének igazgató-professzora, aki annakidején első szerzője volt egy a cicletanin iszkémia/reperfúzióban kifejtett védőhatását leíró, a Farmakológiai Intézetből

megjelent kooperációs közleménynek (Ferdinandy P. és mtsai. 1992). – Az adenozinnal kapcsolatos, említett Szent-Györgyi hagyomány Szentmihályi Józseffel, a Debreceni Egyetem docensével kialakított kooperációval folytatódott, aki kimutatta, hogy tengerimalacban az adenozin nemcsak a sinus csomó, hanem a Purkinje-rostok automatizációját is csökkenti. Eredményei szerint ugyanebben a speciesben a hypoxia által okozott pitvari elektromos és mechanikai funkciókárosodáshoz az adenozin szöveti szintjének növekedése is hozzájárul, s az adenozinhatás intracelluláris purinerg receptorok közvetítésével is létrejöhet.

Az antiaritmiás és proaritmiás mechanizmusok feltárása terén a Papp Gyula és Varró András (6. ábra) vezetése alatt álló intézet, illetve Szívelektrofiziológiai Kutatócsoport és munkatársaik (Hála Ottó, Virág László, Jost Norbert és Lengyel Csaba), esetenként Nánási Péter, Magyar János és Bányász Tamás, a Debreceni Egyetem Élettani Intézetének kutatóinak közreműködésével, az intracelluláris konvencionális mikroelektródtechnika és patch-clamp technika alkalmazásával, akciós potenciálok regisztrálásával és transzmembrán ionáramok mérésével főként antiaritmiás szerek hatásmódját tárta fel.



6. ábra.

Hangsúlyt helyezett annak tisztázására, hogy az ismert antiaritmias szerek a különböző szívterületekre és ioncsatornákra kifejtett hatásaik alapján mennyiben tekinthetők szelektívnek, s melyek a lehetőségei új, szelektív pitvari és kamrai szerek kifejlesztésének. 1998-ban, főként ebben a témakörben védte meg Varró András akadémiai doktori értekezését „Az anti-aritmias hatás elektrofiziológiai analízise” címmel. – A Szívelektrofiziológiai Kutatócsoport megállapította, hogy a posztinfarktusos szívritmuszavarokban is kiemelkedően hatékony és biztonságos antiaritmias szer, az amiodaron kedvező hatása azzal függ össze, hogy mérsékli az akciós potenciál időtartamában a Purkinje-rostok és a kamrai munkaizomsejtek között fennálló és szívizom-iszkémiában különösen kifejezett diszperzitást. Korai utódepolarizációt okoznak, és már a terápiához közel álló koncentrációkban proaritmias hatásúak a Purkinje-rost/kamrai munkaizomsejt hányadost, ill. dominálónan a Purkinje rostok akciós potenciáljának időtartamát növelő szerek. Az amiodaron akut és krónikus antiaritmias hatásának klinikailag is igazolt eltérését támasztja alá az a megfigyelés, hogy a szer nyúlszívből izolált kamrai sejteken akutan és krónikusan a kalcium és a kálium ionáramokat különbözőképpen befolyásolja (Varró A. és mtsai.1996). Az amiodaronnal azonos hatásmódúnak feltételezett dronedaron kifejt ugyan „amiodaronszerű” antiaritmias hatásokat kutyaszívkamrai és Purkinje-rost készítményeken és izolált kamrai sejteken, de nem rendelkezik az amiodaronra jellemző krónikus szív-elektrofiziológiai aktivitással. A tedisamil, egy korábban fejlesztés alatt állt pitvari antifibrilláns szer, humán pitvari munkaizomsejten megnyújtja a repolarizáció idejét, tehát 3. típusú antiaritmias sajátsággal rendelkezik és több ioncsatornát gátló („hibrid”) elektrofiziológiai sajátsága révén, aktivitása hasonlít a krónikus amiodaronkezelés hatásához. Az antiaritmias szerek 3. osztályába klasszifikált azimilid kutyaszív kamrai munkaizomzatán és Purkinje-rostjain a repolarizációt fordított frekvencia függően nyújtja meg és a terápiást meghaladó koncentrációban gyors nátrium-csatorna gátló hatást is kifejt. A dizopiramid, nyúlszívből izolált kamrai preparátumokon nemcsak a gyors nátriumáramot gátolja, hanem káliumáramokat (I_{Kr} , I_{to}) is blokkol, ami a szer repolarizációt elnyújtó és antiaritmias hatásához is hozzájárul. A tiracizin kutya Purkinje-rostban frekvenciafüggő csökkenést hoz létre a depolarizáció maximális sebességében és rövidíti az akciós potenciál időtartamát, így 1/B típusú anti-aritmias szernek tekinthető. A detajmium kutya Purkinje-rostban, kutya és nyúlszív kamraizomzatában is frekvencia-függő módon csökkenti a depolarizáció maximális sebességét, de nem befolyásolja az akciós potenciál időtartamát és az effektív refrakterszakot, ennél fogva az 1/C csoportba sorolható antiaritmias szer. Celluláris elektrofiziológiai sajátságai alapján kevert (1. és 3. osztályú) szer tengerimalacszív-kamrán az EGIS-7229, a GYKI-16638 és az ambasilid is, amelyek közül az utóbbi kettő

1/B jellegű aktivitást mutat. A GLG-V-13 jelű, 3. osztályú antiaritmiás sajátosság spartein származék, nyúl szív izolált kamrai miocitáin a késleltetett egyenirányító káliumáram mindkét komponensét (I_{kr} és I_{ks}) egyaránt gátolja. Újabb, nyúl szíven végzett mikroelektrofiziológiai kísérletek eredményei eddig az 1/A típusú antiaritmiás szerek nagyfokú elektrofiziológiai heterogenitására utalnak.

– Valamennyi az intézetben eddig vizsgált antiaritmiás szer hatásmódjának szív-elektrofiziológiai elemzése azt jelzi, hogy a szívben egyikük sem befolyásolja szelektíven valamely ioncsatorna működését, mindezen szerek multiplexcsatorna-gátlók. A klinikailag kívánatos, lényegében szelektív pitvari antiaritmiás gyógyszer kifejlesztésére mégis van némi remény. Többek között izolált humán jobb szívpitvari preparátumon nyert adatok és modellkísérletek arra utalnak, hogy a dominálón a pitvarokban jelenlévő késleltetett egyenirányító káliumáram ultrarapid komponensének (I_{Kur}) szelektív gátlása izoláltan, (valószínűleg jelentős kamrai aktivitás nélkül) antifibrilláns hatású lehet krónikus pitvarfibrillációban. Ehhez kapcsolódnak Baczkó István és munkacsoportjának in vivo kutya- és kecskekísérletei, amelyek során ezen gyógyszerek és gyógyszerjelöltek hatásait lehet vizsgálni krónikus pitvarfibrillációban, amelyet előzetes tartós magas frekvenciájú ingerléssel váltanak ki.

A proaritmiás hatás megítélésének nehézségeit nyúl- és patkánykísérletek eredményei mutatják. Nyilvánvalóvá vált, hogy az ún. „repolarizációs tartalék” jelentősége igen nagy; kutyaszívből izolált kamrai preparátumokon a Szívelektrofiziológiai Kutatócsoportban tett megfigyelések szerint többféle káliumcsatorna egyidejű gátlása ($I_{Kr} + I_{Ks}$ vagy $I_{Kr} + I_{kl}$) életveszélyes („torsades de pointes”) kamrai tachikardia kialakulásának veszélyét hordozza magában, s az ilyen hatású gyógyszerek szívelektrofiziológiai biztonsági vizsgálatát különleges gondossággal kell elvégezni (Biliczki P. és mtsai. 2002). Experimentális és klinikai jelentőségűek azok az intézetben végzett vizsgálatok, amelyek különböző gyógyszerek vagy gyógyszer-kombinációk, illetve a kóros (szívelégtelenség, hipertrófiás cardiomiopatia, diabétesz, akromegália) és a fizikai túlterhelés (sportszív) lehetséges (Lengyel Cs. és mtsai. 2011, Lengyel Cs. és mtsai. 2007) proaritmiás hatásainak elemzésére vonatkoznak. Ehhez kapcsolódnak még azok a kutatások is, amelynek során világviszonylatban is ritkaságszámba sorolható módon sikerült LQT5 transzgen nyúlmodellt kidolgozni, amelyeken ezeket a gyógyszerhatásokat a humán relevancia szempontjából lényegesen eredményesebben lehet majd vizsgálni.

Nemzetközi viszonylatban is figyelmet felkeltő vizsgálatokat végzett Varró András és Celluláris Szívelektrofiziológiai Munkacsoportja, amelyekben Opincariu-Bitay Miklóssal és Bogáts Gáborral, a Szívsebészeti Klinika munkatársaival együttműködve, az emberi szív káliumcsatornáinak működését tisztázták (Jost N. és mtsai. 2005, Virág és mtsai. 2001).

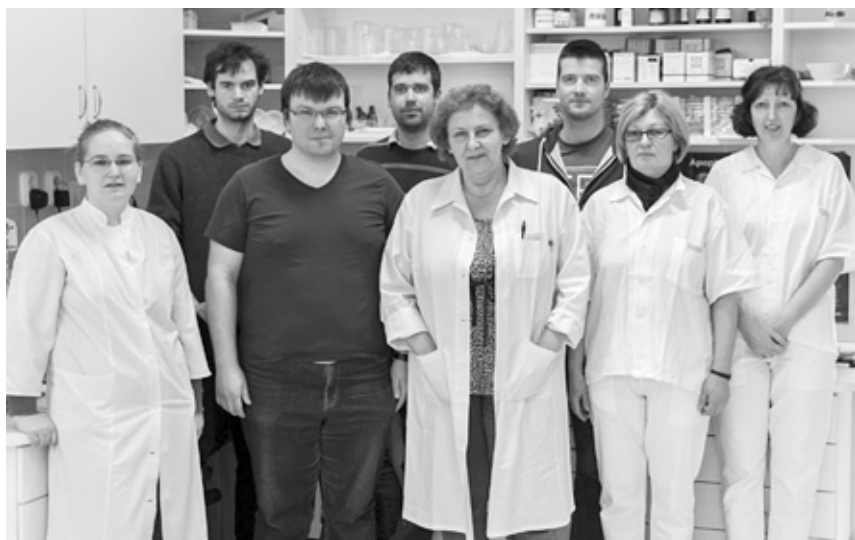
Az anti- és proaritmias hatások elemzése során a Szívelektrofiziológiai Kutatócsoport több élettani/kórélettani jellegű megállapítást tett. Jellemezte egészséges humán kamrai szívizomsejtben a késleltetett egyenirányító kálium-áram lassú komponensének (I_{Ks}) kinetikáját, amelynek aktivációja lassúnak, deaktivációja gyorsnak bizonyult (Jost N. és mtsai. 2005, Varró A. és mtsai. 2000). Tisztázta, hogy ugyanez az áram egészséges kutya- és nyúl szív kamrai miocitáin alárendelt szerepet játszik, de kórosan megnyúlt akciós potenciál esetén az I_{Ks} megnő, és a repolarizáció gyorsítása révén jelentősen csökkentheti veszélyes kamrai aritmiák kialakulásának lehetőségét. Kitűnt továbbá, hogy a feszültségfüggő káliumcsatorna alegység mRNS- és protein expressziója emberben, nyúlban és tengerimalacban eltér egymástól, s magyarázatul szolgál a szívelégtelenségben és gyógyszerek hatása alatt megváltozott kálium-áramok és aritmiahajlam specisspecifitására.

Az iszkémiás szívbetegségre vonatkozó intézeti kutatások különböző állatkísérletes modellek kifejlesztése révén váltak eredményessé, amelyek lehetővé tették már ismert szerek hatásában fennálló különbségek és új antianginás vegyületek hatékonyságának kimutatását. Ezek közé tartozik az éber nyúlön létrehozott vazokonstrikción és következményes EKG-eltéréseken alapuló „vazospasztikus” anginamodell, az altatott kutyán a sinus coronarius kifolyás és a perctérfogat-változások folyamatos követésére használható termodilúciós eljárás és az „effort”-angina kutya modell (a r. descendens anterior koronária ág autoperfundálása az a. subclaviából, majd érfalbeszűkítéssel a koronáriakeringés csökkentése és egyidejű terhelés az alapfrekvenciát 50–70/min-mal meghaladó jobb pitvari elektromos ingerléssel), amely eljárás alkalmas arra, hogy az epicardiális ST-segmen-emelkedés és laktátfelvétel-csökkenés változása alapján elkülönítse a valódi antianginás és a csak globális koronária áramlásfokozódást okozó, de a vért a nem-iszkémiás területre átirányító, így az iszkémiát tovább súlyosbító ún. „malignus” koronária-tágító hatást. Az utóbbi anginamoddellel sikerült megkülönböztetni az iszkémiás terület vérellátását javító („nitroglicerín-szerű”) és csupán a koszorúereket tágító (dipiridamol-szerű) vegyületeket ill. gyógyszereket. Az Intézetben kidolgozásra került a több koszorúeret érintő súlyos angina és egyúttal az akut iszkémiás szívhálál állatkísérletes modellje, amely abból áll, hogy kutyán a bal r. circumflexus „kritikus” (spontán szívfrekvenciánál még megfelelő vérellátást biztosító) szűkítésével egyidejűleg a bal r. descendens anterior teljes lefogására (iszkémia) ill. felengedésére (reperfúzió) kerül sor. Rendszerint a r. circumflexus beszűkítése önmagában csak kamrai extraszisztolákat, a r. descendens anterior elzárása és felengedése az előbbieknél súlyosabb kamrai extraszisztoliát, a két beavatkozás kombinációja viszont a kamrai extraszisztolék gyakoriságának nagymértékű megnövekedése mellett, a teljes koronária okklúzió, de még inkább a reperfúzió

alatt az esetek nagy százalékában letális kamra fibrillációt okoz. Az utóbbi eljárás anti-iszkémiás/anti-aritmiás gyógyszerhatások és patofiziológiai mechanizmusok elemzésére kitűnően alkalmasnak bizonyult.

A szív stressz-adaptációja 1993 óta mindmáig az Intézet, főként a Hemodinamikai Kutatócsoport fontos kutatási területe. Ezen a téren a korai megfigyelés az volt, hogy a 7-oxo-prosztaciklin, kezdeti rövid hatásai (vazodilatáció, trombocita aggregáció gátlás) után, késői és tartós védelmet nyújtott kutyán a koronaria okklúzióval kombinált frekvenciaterheléssel kiváltott „effort”-anginában (Szekeres L. és mtsai. 1989). Az anti-anginás hatás maximuma 24–48 órával a szer beadása után alakult ki. Ez a „prosztaciklin-szerű” anti-iszkémiás védőhatás egy másik prosztaciklin analóg, az Iloprost adagolása után is létrejött, számos állatfajon (nyúl, macska, tengerimalac) kiváltható volt, s mind elektrofiziológiailag, mind morfológiailag igazolhatónak bizonyult, ezenfelül kifejezett anti-aritmiás hatásban is megnyilvánult. Klinikai jelentőségű az, hogy az iszkémiás stressz elleni védelem a 7-oxo-prosztaciklinnel tartósan is biztosítható (Szekeres L. és mtsai. 1989); kutyán két hétig gátolni lehetett a regionális iszkémia következményeit az adaptációs dózis felét 3 naponként adagolva. Az elhúzódozó stressz adaptáció egyébként kis adag izoproterenol ismételt adásával is előidézhető. Mindezen „gyógyszeres prekondicionálásnak” tekinthető eredmények részleteit, amelyek elérésében az Intézetből Udvarý Éva, Végh Ágnes és a jelenleg Debrecenben tanszékvezető egyetemi tanár Szilvássy Zoltán játszottak kulcsszerepet, a kutatásokat vezető Szekeres László összefoglaló közleményei tartalmazzák. Egyébként általában a prekondicionálás egyéb formáira, főként azok anti-iszkémiás/anti-aritmiás hatására vonatkozó vizsgálatok az elmúlt mintegy másfél évtizedben a Végh Ágnes irányításával működő Hemodinamikai Kutatócsoportban folytak. Többek között megállapították, hogy kutyában és patkányban a koronaria okklúziót követő kamrai aritmiák száma és súlyossága a koronaria-elzárást követő maximum mintegy 2 órán belül drámaian csökken, ha ugyanazon koronaria ágat előzőleg, rövid időre többször elzárják („korai” iszkémiás prekondicionálás) (Végh Á. és mtsai. 1992). Kutyákat futószalagon fizikai terhelésnek kitéve azt találták, hogy már egyetlen alkalommal végzett intenzív terhelés is jelentősen csökkenti a 24 órával későbbi koszorúér okklúzió és reperfúzió során jelentkező kamrai aritmiák gyakoriságát és a letális kamra fibrillációk előfordulását („késői” prekondicionálás). Ez az anti-aritmiás hatás 48 óra után gyengült, de újabb fizikai terhelésre ismét visszatért (Végh Á. és mtsai. 1998). Korai és késői prekondicionálást egyaránt elő tudtak idézni kutyán a szív ismételt, rövid időtartamú, az alapfrekvenciát jelentősen meghaladó elektromos ingerlésével (frekvenciaterheléssel), amelynek mechanizmusában feltehetően szintén szerepel a nagy szívfrekvencia okozta szívizom, főleg

endokardiális iszkémia. Klinikailag is jelentős lehet, hogy frekvenciaterheléssel késői prekondicionálás kísérletes ateroszklerózisban (koleszterindús diétán tartott nyúlon) is létrehozható. A prekondicionálás mindmáig nem teljesen ismert mechanizmusában endogén anyagok szerepét a Hemodinamikai Kutatócsoport sokoldalúan igazolta (Végh Á. és mtsai. 1993). Elképzeléseik szerint a prekondicionálás antiiszkémiás/antiaritmiás hatásának alapját az képezné, hogy a prekondicionáló inger hatására akár közvetlenül, akár más endogén anyagok (bradikinin) serkentő befolyásának közvetítésével a vaszkuláris endotéliumból nitrogén-monoxid szabadul fel, s az így képződött nitrogén-monoxid lenne az a mediátor, amelynek révén az endotélium kommunikálna a szívizom sejtjeivel és módosítaná azok funkcióját. A nitrogén-monoxid egyúttal trigger szerepet is betölt; így többek között a korai és késői prekondicionáló védőhatás közt eltelt időben az indukálható nitrogén-monoxid szintáz enzim aktiválásával további nitrogénmonoxid képződését idézi elő, és ezáltal fenntarthatja a késői antiiszkémiás/antiaritmiás hatást. A prekondicionálásra vonatkozólag a Hemodinamikai Kutatócsoportban nyert eredmények egyéb részletei Végh Ágnes akadémiai doktori értekezésében (*„Endogén anyagok szerepe a prekondicionálás antiaritmiás hatásában”* 1998), valamint munkatársaival közös összefoglaló közleményeiben találhatók. Ugyanaz a munkacsoport Végh Ágnes professzor vezetésével (7. ábra) jelentős eredményeket ért el a gap-junction (réskapcsolatok) és az azt alkotó connexin típusú fehérjék iszkémiás prekondicionálásban játszott szerepének tisztázásában (Papp R. és mtsai. 2007).



7. ábra. Az Elektrofiziológiai Munkacsoport 2013-ban.

1973-tól az intézetben, mintegy másfél évtizeden át, farmakológus (Papp Gyula és Németh Miklós), szülész (Resch Béla) és szívsebész (Kovács Gábor) együttműködésben, bizonyos fokig kuriózumnak tekinthető, szisztematikus vizsgálatokra került sor pre- és posztnatális humán szíveken, ill. szívkészítményeken főként a vegetatív szabályozás és a gyógyszerérzékenység életkorral járó változásainak megállapítása céljából. Ezen kutatások eredményei részben hozzájárultak Papp Gyula akadémiai székfoglaló előadásának anyagához („*A szív farmakodinámiai sajátosságai extrém életkorokban*”, 1994), részben alapját képezték Resch Béla akadémiai doktori értekezésének („*A magzati szív növekedése, működése és szabályozása a terhesség különböző időszakában*”, 1988). A vizsgálatok során többek között kitűnt, hogy az izolált humán magzati szív előbb (kb. a 4. prenatális héten) válik érzékenyvé acetilkolin, ill. „muszkarinszerű” kolinerg, mint az 5–7. héttől kezdve hatékony noradrenalin adrenalin ill. β -adrenerg agonisták (fenoterol, clenbuterol) iránt, s a szívfrekvencián mért *in vitro* neuroeffektor transzmissziót még később – atropinérzékeny bradikardiát a 10–12. héttől, β -blokkolóra szenzitív tachikardiát a 13–14. héttől – lehet kimutatni. Az *in vivo* magzati szív tónusos vegetatív beidegzése ezeknél is későbbi esemény; transzplacentáris; „muszkarinszerű” kolinerg gátlás (maternálisan adott atropin hatására „in utero” tachikardia) a 15–17. héttől, β -adrenerg gátlás (anyának adagolt metoprolol hatására „in utero” bradikardia) csak a 23–28. héttől kezdve idézhető elő. Korán kialakul a humán magzati szív érzékenysége különböző adenilcikláz aktivátorok, ill. egyes hormonok (hisztamin, glukagon, prosztaglandinok, trijód-tironin), szívglikozidok (sztrofantin, digoxin), metilxantinok (koffein, teofillin) és antiaritmiás szerek (kinidin, lidokain, verapamil) iránt is (Papp J. Gy. 1988). Öregedő (65 évesnél idősebb) szíven csökken a β -adrenerg izgatók (izoproterenol), foszfodieszterázgátlók (milrinon) és szívglikozidok (digoxin) iránti direkt reaktivitás; az ebben a korcsoportban klinikailag észlelt „fokozott érzékenység” nem farmakodinámiai, hanem extrakardiális okokra (mindenekelőtt a gyógyszermetabolizáló kapacitás és a renális exkretió csökkenésére) vezethető vissza. A vizsgálatssorozat több humánfiziológiai megállapítást is eredményezett; ezek főként a pre- és a korai posztnatális időszakban a szívfrekvencia növekedésének és csökkenésének menetére, a magzati atrioventrikuláris ingerületvezetésre, valamint a korai prenatális szívben az ún. „lassú” és „gyors” depolarizációs mechanizmusok megjelenésére vonatkoznak. Mindezekon felül értékes állatkísérletes szív-fejlődésfarmakológiai eredményeket tartalmaz Németh Miklós egyetemi biológiai-orvostudományi értekezése („*Elektromos aktivitás és gyógyszerérzékenység vizsgálata fejlődő emlősszíven*”, 1986).

A szívelégtelenség gyógyszeres befolyásolhatóságának vizsgálata céljára koronária okklúzió, továbbá tartós, nagyfrekvenciájú elektromos szívingerlés alkalmazásával, az intézetben kutyamodellek kidolgozására került sor. Új lehetőségeket tártak fel a szívelégtelenség és szövődményeinek farmakoterápiájára. Ezek közül a legfontosabb az előrehaladott szívelégtelenség kezelésére alkalmas miofibrilláris kalciumérzékenyítő (Troponin C stabilizáló) sajátosságú, az Európai Unió számos országában törzskönyvezett és forgalomban lévő, hazánkban is használatos pozitív inotróp hatású gyógyszer, a levosimendan (Simdax^R), amelyet keringésfarmakológiailag/preklinikai-lag az intézet munkatársai fejlesztettek ki, s amelynek klinikofarmakológiai vizsgálatában Papp Gyula akadémikus jelentős koordinátor szerepet játszott (Udvary É. és mtsai. 1995). Többek között az intézetben nyert megállapítást, hogy ez a szer képes a szívelégtelenség valamennyi hemodinamikai tünetét mérsékelni, köztük a miokardiális iszkémiával előidézett regionális és globális kardiodepressziót. A Simaizomkutató Munkacsoport, Papp Gyula és Pataricza János vezetésével kimutatta továbbá, hogy a levosimendan tágítja a koszorúereket, s a szív pumpafunkciójának javításával egyidejűleg, benignus vazodilatáció révén, a szív terhelését is csökkenti, amely hatásban az ATP-dependens és – koronariaartériák esetén – a feszültségfüggő (4-aminopiridinnel gátolható) káliumcsatornák aktiválásának is jelentős szerepe van. A levosimendan a nifedipinét meghaladó vazorelaxáns hatást fejt ki izolált humán artéria mamma interna-n, amely különösen intenzív az alacsony perfúziós nyomásértékeknek megfelelő, kis statikus érfal feszülés mellett. Így a szer alkalmas lehet a koszorúér „bypass” műtétek során gyakran fellépő mamma interna vazospasmus kezelésére is. – Klinikailag is jelentős adjuváns hatás lehet, hogy a levosimendan, tartós előkezelés után, a szívelégtelenségben szintén használatos pozitív inotróp szerrel, a milrinonnal ellentétben, patkányon csökkenti a koronariaelzárást követő súlyos szívritmuszavarok (kamrai tachikardia, kamrafibrilláció) gyakoriságát és a mortalitást.

A Szívelektrofiziológiai Munkacsoport Papp Gyula és Varró András professzor és munkatársaik (Tóth András, Acsai Károly, Nagy Norbert, Virág László és Jost Norbert) közreműködésével (8. ábra) az ORION finnországi gyógyszergyár eredetileg a levosimendan követőmolekulájának és a szívelégtelenség kezeléséhez szintetizált ORM 10103 és 10962 vegyületekkel végzett ígéretes hatástani vizsgálatokat. Az említett két vegyületről tisztázták, hogy egyedülálló módon szelektíven gátolják a szívizom nátrium/kalcium cseremechanizmusát (NCX). Érdekessége és újdonsága volt ezeknek a kísérleteknek, hogy először nyert azon megállapítást, amely szerint

az NCX gátlása a várakozásokkal ellentétben nem eredményez terápiásan kiaknázható pozitív inotróp hatást normális körülmények között, azonban a kalciumtútelítődést követő triggerelt aritmiákat megszünteti, és így új, ígéretes antiaritmiás hatásmechanizmust képviselhet (Jost N. és mtsai. 2013).



8. ábra. A Hemodinamikai Munkacsoport 2013-ban.

Egészeben véve az intézet, főként a szélesebb értelemben vett szív-ér rendszeri farmakológiai kutatások terén, kiterjedt hazai és nemzetközi kapcsolatokkal rendelkezik, amit többek között az is jelez, hogy az Akadémiai Kiadó által megjelentetett jubileumi intézeti kiadványban – a szerkesztő felkérésére – 18 ország 49 neves kardiovaszkuláris kutatója vállalkozott könyvrészlet megírására és az intézetet számos világhírű tudós, mint például a patch-clamp technika felfedezéséért Nobel-díjat nyert Bert Sakmann vagy Yoram Rudy és az egyetemünkön díszdoktori címmel kitüntetett Stanley Nattel professzorok látogatták meg és tartottak előadást az intézet munkatársainak (9. a–b. ábrák).



9. a) *ábra.* Bert Sakmann Nobel-díjas professzor a Farmakológiai Intézetben PhD-hallgatók körében.



9. b) *ábra.* Stanley Nattel professzor díszdoktori előadása.

A Gyógyszertani, későbbiekben Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet nemzetközi együttműködő partnereinek felsorolása helyett már néhány meghatározó partner megemlítésével is lehet érzékeltetni a tudományos kapcsolatok rendkívüli gazdagságát. Ilyen kapcsolatoknak tekinthetők a hallei, drezdai, glasgo-i, oxfordi, cincinnati, montreáli, valenciai és utikai (USA) egyetemek vezető kutatóival végzett széleskörű közös vizsgálatok.

Biokémiai Intézet

A Szent-Györgyi Albert nyomdokainvázizom kutatási hagyományokat folytató Biokémiai Intézetbe új szint hozott a kardiovaszkuláris kutatások megjelenése. Az intézet Kardiovaszkuláris Kutatócsoportja Ferdinandy Péter vezetésével és két lelkes diákkörös hallgató, Csont Tamás és Csonka Csaba részvételével alakult meg 1993-ban, miután Dux László professzor a Biokémiai Intézetbe csábította az Élettani Intézetből Ferdinandy Pétert, aki előzőleg a Farmakológiai Intézetben eltöltött 4 tudományos diákköri évében orvostanhallgatóként elsjátította a farmakológiai kutatás alapjait és indíttatást nyert az experimentális kardiológia művelésére. A Kutatócsoport tagjainak tudományos munkássága legfőképpen a szívizom stressz és stresszadaptáció farmakológiájára, biokémiájára, genomikájára és patofiziológiájára fókuszálódott, különösképp olyan biokémiai mechanizmusok felkutatására, melyek potenciális kardioprotektív gyógyszerátamadáspontként szolgálhatnak különböző stresszhelyzetekben, mint az iszkémia/reperfúzió vagy a szisztémás gyulladás. Kutatásaik során a szívizom iszkémiás adaptációs képességének (iszkémiás prekondicionálásnak) celluláris mechanizmusait vizsgálták állatkísérletekben, különösképpen a nitrogén-monoxid (NO), szuperoxid és peroxinitrit szerepét. A hiperlipidémia közvetlen kardiális hatásainak, a szív szenzoros idegeinek, a nitroglicerintolerancia és hőstressz hatásainak szerepét a szívizom stresszadaptációs válaszára szintén behatóan tanulmányozták.

Miután Ferdinandy Péter (aki 2011 óta a Semmelweis Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetének igazgatója) 2004-ben Budapestre költözött, komoly ipari kapcsolatrendszerrel kiépítve járult hozzá a kutatócsoport alkalmazott kutatási tevékenységének elősegítéséhez. Ebben az időszakban a csoport napi teendőinek irányításában Csont Tamás és Csonka Csaba játszott fontos szerepet. Új irányvonalak jelentek meg a csoport kutatási témáiban és metodikai repertoárjában is. Csont Tamás az Albertai Egyetemen Richard Schulz (akinél Ferdinandy Péter is meghatározó tapasztalatokkal gazdagodott korábban) kutatócsoportjánál tett tanulmányútjának tapasztalataira építve lehetőség nyílt genetikailag módosított és normál egereken végzett vizsgálatok kivitelezésére. A Szegedi Biológiai Kutatóközpontban Sántha Miklóssal együttműködésben elindult bizonyos sejtközi állomány felépítésében szerepet játszó proteoglikánok kardiovaszkuláris hatásainak vizsgálata. Sor került emellett különféle krónikus metabolikus betegségmodellek alkalmazására, molekuláris biológiai vizsgálatokra, valamint a prekondicionálás mellett a reperfúziós károsodás mérséklésére alkalmas posztkondicionálás vizsgálatára is. Továbbá erre az időszakra tehető az in vivo műtéti technikák feltéte-

leinek megteremtése, így a koronáriaokklúziós modellek beállítása, valamint a sejtenyészet lehetőségeinek kiaknázása. Ezen utóbbi technikák rutinszerű gyakorlati alkalmazásában a kutatócsoporthoz csatlakozó Bencsik Péter és Görbe Anikó játszott fontos szerepet.

Több mint 20 esztendő fennállásuk során a munkacsoport tagjai (10. ábra) számos nemzetközileg is elismert új megfigyeléssel gazdagították a tudományos ismereteket a kísérletes kardiológia területén. Vizsgálataik során kimutatták, hogy a bimoclomol, egy nem-toxikus hidroxilamin származék, képes egy kardioprotektív hőshock fehérje (HSP70) expresszióját fokozni akár iszkémiás, akár hőstressznek kitett szívben. – Igazolták, hogy mind az iszkémiás, mind pedig a hőstressz hatására létrejövő HSP70 fehérje expresszió csökken a koleszterindús diétával táplált patkányok szíveiben. Ez volt az irodalomban az első bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a hiperlipidémia csökkenti a hőshock választ (Csont T. és mtsai. 2002). Kifejlesztettek egy ex vivo spin csapdázási módszert a nitrogénmonoxid (NO) közvetlen mérésére szív szövetből (Ferdinandy P. és mtsai. 1997). Bizonyították, hogy iszkémiás stresszben jelentősen nő a NO-tartalom a szívben, és ez szerepet játszik az iszkémiás károsodásban.



10. ábra. A Biokémiai Intézet Kardiovaszkuláris Munkacsoportja. 2005-ben Csont Tamás, Gircz Zoltán, Görbe Anikó, Csonka Csaba, Ferdinandy Péter, Bencsik Péter, Kocsis-Fodor Gabriella, Pipis Judit.

Megfigyeléseik szerint azok a farmakológiai beavatkozások, amelyek megátolják az NO-felszaporodást iszkémia alatt, védik a szívet az iszkémia/reperfúziós károsodástól. Eredményeik közvetlen bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy az intakt bazális NO-szintézis elengedhetetlen a szív stressz-adaptációjának kifejlődéséhez. Kimutatták, hogy a szív akut iszkémiás adaptációja jelentőse csökkenti az iszkémia alatti NO-felszabadulást (Csonka Cs. és mtsai. 1999), ezáltal mérsékli a fokozott peroxinitrit termelődést, és hogy ezek a mechanizmusok részt vesznek a prekondicionálás kardioprotektív hatásában. Megállapították, hogy a szív akut iszkémiás adaptációja (klasszikus prekondicionálás) – feltehetően a peroxinitrit képződés gátlásán keresztül – jelentősen csökkenti az iszkémia során megfigyelhető matrix metalloproteináz-2 enzim aktivációját és felszabadulását. Ezen eredmények számos korábbi ellentmondás feloldásához vezettek az endogén NO és peroxinitrit szerepére vonatkozóan iszkémia/reperfúzióban és prekondicionálásban, rámutatva arra, hogy a bazális NO-szintézis elengedhetetlen ugyan a stresszadaptáció kifejlődéséhez, azonban a kórosan emelkedett NO- szint peroxinitrit képződéshez és a szív károsodásához vezet akut iszkémiás stresszben. Kimutatták, hogy a hiperkoleszterinémia a szívizom stresszadaptációs képességének gyengüléséhez vezet, és ennek a mechanizmusa a szívben elégtelenné váló bazális NO-képződés (Ferdinandy P. és mtsai. 1997). Rámutattak továbbá arra, hogy a NO-szint csökkenése hiperkoleszterinémiában feltehetően a fokozott peroxinitrit-képződés miatt alakul ki, melynek egyik oka a miokardiumban lecsökkent microRNS-25 által regulált szuperoxid termelésért felelős NADPH oxidáz-4 fehérje expressziójának és aktivitásának növekedése lehet (Varga Z.V. és mtsai. 2014.). Ugyanakkor kísérletesen kiváltott urémiában a prekondicionálás hatékonysága megtartott maradt. Vizsgálataikban bizonyították a nitroglicerín vaszkuláris hatásoktól független, közvetlen miokardiális kardioprotektív hatását, valamint azt, hogy ezt a hatást a vaszkuláris nitráttolerancia nem befolyásolja. Bizonyították továbbá, hogy a nitroglicerín közvetlen kardioprotektív hatását egy cGMP-független KATP aktiváció közvetíti, és ez a mechanizmus működőképes marad a szívben nitráttoleranciában is. Kimutatták, hogy a nitroglicerinkezelés még vaszkuláris nitrát toleranciában sem vezet emelkedett szuperoxid és peroxinitrit képződéshez a szívben, bár a nitroglicerinnel kedvezőtlen szisztémás hatásai megjelenhetnek, mivel a szer fokozza az extrakardiális peroxinitrit-képződést. Megállapították, hogy a szív cGMP szintje nem feltétlenül tükrözi a szív NO-koncentrációját, ezért a NO közvetlen mérése elengedhetetlen a NO által közvetített biokémiai mechanizmusok tanulmányozásához. Közvetlen bizonyítékokat szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy az endogén peroxinitrit a legfontosabb felelős tényező

a gyulladásos citokinek, illetve a bakteriális endotoxin által előidézett akut szívelégtelenségért. Rámutattak arra, hogy specifikusan a peroxinitrit befolysását csökkentve, a citokinek hatására létrejövő szívfunkciózavar teljesen kivédhető, míg az NO- vagy a szuperoxid-szintézis gátlása külön-külön jóval kevésbé hatékony terápia. Kifejlesztettek továbbá egy igen egyszerű módszert a potenciális peroxinitrit „scavenger” gyógyszerek hatékonyságának gyors in vitro tesztelésére. Gyümölcsöző együttműködés keretében Puskás László csoportjával a Szegedi Biológiai Kutatóközpontban, DNS chip és microRNS vizsgálatokkal számos gén expressziójának változását figyelték meg, mely gének szerepét korábban nem feltételezték a szívizom stressz adaptációjában, illetve a hiperlipidémia vagy metabolikus szindróma kardiális hatásaiban (Puskás L.G. és mtsai. 2004, Varga Z.V. és mtsai. 2014). Kimutatták, hogy a szívben lévő C-típusú afferens idegrostoknak fontos szerepük van a prekondicionálásban NO-tartalmuk révén.

A fenti nemzetközileg is jegyzett eredmények mellett, az utánpótlásnevelés terén is kiváló eredményeket ért el a kutatócsoport, amit az utóbbi 5 évben a graduális képzésben számos Országos Tudományos Diákköri Konferencián elért első helyezés, valamint 3 Pro Scientia Aranyérem, míg a posztgraduális képzésben számos fokozatot szerzett (Kocsis-Fodor Gabriella, Kedvesné Kupai Krisztina, Szűcs Gergő, Varga Zoltán, Sárközy Márta), illetve aktív (Gáspár Renáta, Pipicz Márton, Pálóczi János, Kiss Krisztina, Gömöri Kamilla) PhD-hallgató fémjelez.

Sebészet Műtéttani Intézet

1951-ben történt megalapításától több mint három évtizeden át Petri Gábor akadémikus vezetésével működő Sebészeti Műtéttani Intézetben az egyik fő tudományos profil a shock és a szepszis kutatása volt, amelynek művelése során jelentős, a tágabb értelemben vett experimentális kardiológia területére sorolható vizsgálatok is történtek. Ezek metodikai jellegű, terápiás modell – és patomechanizmus feltárására irányuló kísérletek voltak. Adamicza Ágnes hazánkban először foglalkozott *kísérleti* módszerekkel az impedancia kardiográfia és a mellkasi impedancia vizsgálatával, és több, a metodika standardizálására vonatkozó megállapítást tett. Barankay Tamás munkatársaival együtt a termodilúciós perctérfogatmérés új technikai megoldására vonatkozó módszert dolgozott ki (Barankay T. és mtsai. 1970) és foglalkozott a koszorúerek reaktív hiperémiás válaszreakciójának számítógépes módszerekkel történő finomabb meghatározásával. Nagy Sándor megállapította, hogy a keringési

shock szimpatolitikus kezelésében egy bizonyos időszakban ajánlott fenoxibenzamin által okozott perctérfogat-csökkenés izoproterenollal kivédhető (Valen G. és mtsai. 1993). Barankay Tamás kimutatta, hogy a proteinázgátló Trasylol kezelés vérvesztéses shockban kedvező hatása a perctérfogat-csökkenés kivédésében és a hasi zsigeri szervek oxigénellátási szintjét jelző nyirok oxigéntenzio értékére. Barankay Tamás megállapította, hogy a hemodilúciós kezelés kardiogén shockban, annak ellenére, hogy a perctérfogatot emeli, az oxigéntranszportot kedvezőtlenül befolyásolja. Kaszaki József (11. ábra) vizsgálta a kísérletes szívtamponádban bekövetkező humorális változásokat és kimutatta több erős vazokonstriktor ágens szintjének emelkedése mellett az ellenreguláció eszközeként a hisztaminszint növekedését. Tárnoky Klára megállapította, hogy alacsony dózisú endotoxin infúzióval létrehozott hiperdinamiás szepszis modellben az emelkedett perctérfogat létrejöttében a hisztamin szerepet játszik. Leírta ezen kívül az aminoguanidin potenciálisan kedvező hatását ebben a modellben.



11. ábra. Kaszaki József a Sebészeti Műtéttani Intézet kutatólaboratóriumában.

Kaszaki József, Szabó Imre és Nagy Sándor több kísérletsorozatban foglalkozott a hisztamin patogenetikai jelentőségével miokardiális iszkémiában. E vizsgálatok a stockholmi Karolinska Intézettel történő kollaboráció keretében történtek. Kaszaki József megállapította, hogy a nitrogén-monoxid szintáz (NOS) gátlása zárt mellkasú kutyákban a terhelésfüggetlen módszerrel mért szívkontraktilitás fokozódásához vezet mind normál, mind endotoxémiás állapotban (Valen G. és mtsai. 1994). Eszlári, Czóbel és Kaszaki további vizsgálatai igazolták, hogy

a jelenség hátterében a nitrogén-monoxid-endothelin egyensúly eltolódása állhat. A már említett szepszis modellben a korai miokardiális depresszió kivédésében az intézetben sikerrel alkalmazták az induktív NOS gátlószereit (Kaszaki J. és mtsai. 1996). Érces és Kaszaki perikardiális tamponád által kiváltott kardiogén shock modellben feltérképezték a gyulladásos mediátorok aktivációját, mint lehetséges terápiás célpontokat. Igazolták, hogy a komplement C5a antagonistá terápiával a gyulladásos mediátorok szintje (endothelin, HMGB1) csökkenthető, amely hatásra a bal kamra funkció jelentősen javul (Vass A. és mtsai. 2013).

Irodalom:

- DRURY A., SZENT-GYÖRGYI A.: The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *J. Physiol.* (London) 68: 213–237. 1929.
- PAPP J.GY., VAUGHAN WILLIAMS E.M.: The effect of bretylium on intracellular cardiac action potentials in relation to its anti-arrhythmic and local anaesthetic activity. *Brit. J. Pharmacol.* 37: 380–390. 1969.
- SZEKERES L., PAPP J.GY.: *Experimental Cardiac Arrhythmias and Antiarrhythmic Drugs*. Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences (Akadémiai Kiadó), Budapest, 1–448, 1971.
- SZEKERES L., PAPP J.GY.: Experimental Cardiac Arrhythmias. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. XVI/3, *Experimental Production of Diseases*, Part 3: Heart and Circulation. Eds: Schmier J., Eichler O., Springer Verlag, New York – Berlin – Heidelberg. 131–183, 1975.
- LEPRÁN I., NEMECZ GY., KOLTAI M., SZEKERES L.: Effect of a linoleic acid-rich diet on the acute phase of coronary occlusion in conscious rats: influence of indomethacin and aspirin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 3: 847–853. 1981.
- KOLTAI M., TÓSAKI Á., LEPRÁN I., SZEKERES L.: Glucocorticoids in myocardial and cerebral infarction. *Agents Actions* 17: 278–283. 1985.
- TÓSAKI Á., SZEKERES L., HEARSE D.J.: Diltiazem and the reduction of reperfusion-induced arrhythmias in the rat: protection is secondary to modification of ischemic injury and heart rate. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 19: 441–451. 1987.
- FERDINANDY P., KOLTAI M., TÓSAKI Á., BERTHET P., TARRADE T., ESANU A., BRAQUET P.: Cicletanine improves myocardial function deteriorated by ischaemia/reperfusion in isolated working rat hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 19: 181–189. 1992.

- VARRÓ A., VIRÁG L., PAPP J.GY.: Comparison of the chronic and acute effects of amiodarone on the calcium and potassium currents in rabbit isolated cardiac myocytes. *Brit. J. Pharmacol.* 117: 1181–1186. 1996.
- BILICZKI P., VIRÁG L., IOST N., PAPP J.GY., VARRÓ A.: Interaction of different potassium channels in cardiac repolarization in dog ventricular preparations: role of repolarization reserve. *Brit. J. Pharmacol.* 137: 361–368. 2002.
- LENGYEL C., OROSZ A., HEGYI P., KOMKA Z., UDVARDY A., BOSNYÁK E., TRÁJER E., PAVLIK G., TÓTH M., WITTMANN T., PAPP J.GY., VARRÓ A., BACZKÓ I.: Increased short-term variability of the QT interval in professional soccer players: possible implications for arrhythmia prediction. *PLoS One.* 6. e18751. 2011.
- LENGYEL C., VIRÁG L., BÍRÓ T., JOST N., MAGYAR J., BILICZKI P., KOCSIS E., SKOUMAL R., NÁNÁSI P.P., TÓTH M., KECSKEMÉTI V., PAPP J.GY., VARRÓ A.: Diabetes mellitus attenuates the repolarization reserve in mammalian heart. *Cardiovasc. Res.* 73: 512–20. 2007.
- JOST N., VIRÁG L., BITAY M., TAKÁCS J., LENGYEL C., BILICZKI P., NAGY Z., BOGÁTS G., LATHROP D.A., PAPP J.GY., VARRÓ A.: Restricting excessive cardiac action potential and QT prolongation: a vital role for IKs in human ventricular muscle. *Circulation* 112: 1392–1399. 2005.
- VIRÁG L., IOST N., OPINCARIU M., SZÉCSI J., BOGÁTS G., SZENOHRADESKY P., VARRÓ A., PAPP J.GY.: The slow component of the delayed rectifier potassium current in undiseased human ventricular myocytes. *Cardiovasc. Res.* 49: 790–797. 2001.
- VARRÓ A., BALÁTI B., IOST N., TAKÁCS J., VIRÁG L., LATHROP D.A., LENGYEL CS., TÁLOSI L., PAPP J.GY.: The role of the delayed rectifier component IKs in dog ventricular muscle and Purkinje fibre repolarization. *J. Physiol.* (London), 523: 67–81. 2000.
- SZEKERES L., SZILVÁSSY Z., UDVARY E., VÉGH A.: 7-oxo-Pgl2 induced late appearing and long-lasting electrophysiological changes in the heart in situ of the rabbit, guinea-pig, dog and cat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 21: 545–554. 1989.
- VÉGH Á., KOMORI S., SZEKERES L., PARRATT J.R.: Antiarrhythmic effects of preconditioning in anaesthetised dogs and rats. *Cardiovasc. Res.* 26: 487–495. 1992.
- VÉGH Á., KIS A., PAPP J.GY., PARRATT J.R.: Early and delayed protection against ventricular arrhythmias induced by preconditioning. In: *The ischemic heart*. Eds.: Mochizuki S., Takeda N., Nagano M., Dhalla N.S., Kluwer Academic Publishers, Boston, 279–304. 1998.

- VÉGH Á., PAPP J.GY., SZEKERES L., PARRATT J.R.: Prevention by an inhibitor of the L-arginine-nitric oxide pathway of the antiarrhythmic effects of bradykinin in anaesthetized dogs. *Brit. J. Pharmacol.* 110: 18–19. 1993.
- PAPP R., GÖNCZI M., KOVÁCS M., SEPRÉNYI G., VÉGH A.: Gap junctional uncoupling plays a trigger role in the antiarrhythmic effect of ischaemic preconditioning. *Cardiovasc. Res.* 74: 396–405. 2007.
- PAPP J.G.: Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart. *Basic Res. Cardiol.* 83: 2–9. 1988.
- UDVARY É., PAPP J.GY., VÉGH Á.: Cardiovascular effects of the calcium sensitizer, levosimendan, in heart failure induced by rapid pacing in the presence of aortic constriction. *Brit. J. Pharmacol.* 114: 656–661. 1995.
- JOST N., NAGY N., CORICI C., KOHAJDA Z., HORVÁTH A., ACSAI K., BILICZKI P., LEVIJOKI J., POLLESELLO P., KOSKELAINEN T., OTSOMAA L., TÓTH A., PAPP J.GY., VARRÓ A., VIRÁG L.: ORM-10103, a novel specific inhibitor of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger, decreases early and delayed afterdepolarizations in the canine heart. *Brit. J. Pharmacol.* 170: 768–778. 2013.
- CSONT T., BALOGH G., CSONKA C., BOROS I., HORVÁTH I., VIGH L., FERDINANDY P.: Hyperlipidemia induced by high cholesterol diet inhibits heat shock response in rat hearts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 290: 1535–1538. 2002.
- FERDINANDY P., SZILVÁSSY Z., HORVÁTH L.I., CSONT T., CSONKA C., NAGY E., SZENTGYÖRGYI R., NAGY I., KOLTAI M., DUX L.: Loss of pacing-induced preconditioning in rat hearts: role of nitric oxide and cholesterol-enriched diet. *J. Mol. Cell Cardiol.* 29: 3321–3333. 1997.
- CSONKA C., SZILVÁSSY Z., FÜLÖP F., PÁLI T., BLASIG I.E., TOSAKI A., SCHULZ R., FERDINANDY P.: Classic preconditioning decreases the harmful accumulation of nitric oxide during ischemia and reperfusion in rat hearts. *Circulation* 100: 2260–2266. 1999.
- PUSKÁS L.G., NAGY Z.B., GIRICZ Z., ONODY A., CSONKA C., KITAJKA K., HACKLER L. JR., ZVARA A., FERDINANDY P.: Cholesterol diet-induced hyperlipidemia influences gene expression pattern of rat hearts: a DNA microarray study. *FEBS Lett.* 562: 99–104. 2004.
- VARGA Z.V., ZVARA A., FARAGÓ N., KOCSIS G.F., PIPICZ M., GÁSPÁR R., BENCSIK P., GÖRBE A., CSONKA C., PUSKÁS L.G., THUM T., CSONT T., FERDINANDY P.: MicroRNAs associated with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and

- postconditioning: ProtectomiRs. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 307: 216–27. 2014.
- BARANKAY T., JANCsó T., NAGY S., PETRI G.: Cardiac output estimation by a thermodilution method involving intravascular heating and thermistor recording. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 38: 167–173. 1970.
 - VALEN G., KASZAKI J., SZABO I., NAGY S., VAAGE J.: Release of histamine from isolated rat hearts during reperfusion is not dependent on length of ischemic insult, or contents of histamine in cardiac tissue. *Agents Actions* 40: 37–43. 1993.
 - VALEN G., KASZAKI J., SZABO I., NAGY S., VAAGE J.: Histamine release and its effects in ischaemia-reperfusion injury of the isolated rat heart. *Acta Physiol. Scand.* 150: 413–424. 1994.
 - KASZAKI J., WOLFARD A., BARI F., BOROS M., PARRATT JR., NAGY S.: Effect of nitric oxide synthase inhibition on myocardial contractility in anesthetized normal and endotoxemic dogs. *Shock* 6: 279–285. 1996.
 - VASS A., SÜVEGES G., ÉRCES D., NÓGRÁDY M., VARGA G., FÖLDESI I., FUTAKUCHI M., IMAI M., OKADA N., OKADA H., BOROS M., KASZAKI J.: Inflammatory activation after experimental cardiac tamponade. *Eur. Surg. Res.* 51: 1–13. 2013.

A klinikai kardiológia története Szegeden

Ahogy a szívsebészet a sebészetből, a gyermekkardiológia a gyermekgyógyászatból, a kardiológia a belgyógyászatból fejlődött ki. Így a szegedi kardiológia belgyógyászati gyökerei részben még Kolozsvárra nyúlnak vissza. A kolozsvári Ferencz József Tudományegyetem a trianoni békeszerződés következményeként 1921-ben került Szegedre, ekkor érkezett Kolozsvárról Purjesz Béla is, aki 1931-től 1951-ig a Belgyógyászati Diagnosztikai Klinika tanszékvezető egyetemi tanára volt. Érdeklődése előterében a belgyógyászaton belül a kardiológia állott, ez irányú munkásságát bizonyító néhány dolgozata egyike: *Az asthma cardialéről* – Rigler emlékkönyv (Szeged, 1926 115–146 p. 1 t.), *Zur Pathogenese des Asthma cardiale* (Dtsch. Arch. Klin. Med. 1935) című munkája. Ebben az időszakban (1943) Zárday Imre habilitált egyetemünkön „A szívbetegségek felismerése és gyógyítása” című munkájával.

A második világháború után Purjesz professzort tehetséges, lelkes, a kardiológia irányába kiváltképp érdeklődő munkatársak vették körül, mint pl. Felkai Béla, Zsótér Tamás és mások is, itt feltétlenül meg kell említeni a ma már világhíres hematológus, a néhai Kelemen Endre nevét is. A klinikán folyó szellemi tevékenységet jól demonstrálja az a tény, hogy Purjesz Béla halála után hátrahagyott kézírataiból posztumusz megjelent „A belgyógyászat és határterületeinek syndromái” (Bp. 1965, Medicina Kiadó, 992 p.) című könyvnek, melyet – Kelemen Endre szerkesztésében – volt munkatársai rendeztek sajtó alá, számos fejezete ma is használható. Az igen részletes kardiológiai fejezet – írója Felkai Béla volt – rendkívül értékes adatokat tartalmaz.

1951-ben – elsősorban politikai okokból – a Belgyógyászati Diagnosztikai Klinikát megszüntették, Purjesz professzort nyugdíjazták, munkatársai jórészt az I. sz. Belgyógyászati Klinikára kerültek át: Tiszai Aladár, Felkai Béla, Kelemen Endre, néhányan pedig az akkortájt (1950) létrehozott II. sz. Belgyógyászati Klinikán folytatták pályafutásukat (pl. Zsótér Tamás).

Az I. sz. *Belgyógyászati Klinikán* a koncepciózus Hetényi Géza akadémikus kialakított egy mai értelemben is korszerű, klinikai és experimentális kardiológiai munkacsoportot, az igen invenciózus Halmányi Dénes vezetésével és a rendkívül szigorú logikájú, alapos, gondos és a betegek érdekeit mindig előtérbe helyező Felkai Béla közreműködésével. A kardiológiai munkacsoport-hoz tartozott még Tiszai Aladár, Iványi János, Tényi Mária, később (1955-ben) Waltner Károly is csatlakozott mint belgyógyász, valamint ugyancsak 1955 körül a később említendő szívsebészek. A földszint kis helyiségéből felköltöztetve

a klinika harmadik emeletének déli szárnyán kialakítottak egy hemodinamikai laboratóriumot, és 1949-ben elkezdődtek a szívkatéterezési vizsgálatok. 1949-ben ugyanis Halmágyi Dénes Prágában Jan Brodtól megtanulta a módszert. Egy amerikai tábori röntgenkészülékkel eleinte vízmanométerrel, később Sanborn elektromanométerrel kezdték el a munkát. A vér oxigén-szaturációjának meghatározására ifj. Issekutz Béla dolgozott ki egy jól használható colorimetriás módszert, és a Hetényi-klinika egyetlen Haveman típusú fotométerével, az ő módszerével történtek az oxymetriás meghatározások. Az 1951. február elsején közlésre érkezett, Halmágyi Dénes, Felkai Béla által a Belorvosi Archívumban (1951; 449) írott dolgozatukban 150 szövödménymentes jobb szívfél-katéterezéstről számolnak be. Mint látható, a fent említett belgyógyászok mellett igen nagy aktivitással vettek részt a munkában a szívsebészek is, elsősorban Kovács Gábor. Ez annál is kézenfekvőbb volt, mivel Hetényi professzor, az I. sz. Belklinika harmadik emeletének északi szárnyát átadta az akkor induló *Szívsebészeti Osztálynak* – mely 1955–1958 között működött ezen a helyen, és melyet Petri Gábor professzor vezetett, aki akkor még csak a Sebészeti Műtéttani Intézet igazgatója volt. A laboratórium színvonalát – mely egyrészt diagnosztikai, másrészt kísérletes vizsgálatok céljait szolgálta – jól példázza, hogy Robicsek Ferenc évekkel később az egyik vezető szívsebész professzor lett az USA-ban, 1951 után csatlakozott a munkacsoporthoz, és rendszeresen leutazott Budapestről Szegedre, hogy tanulmányozza, és részt vegyen ezekben a vizsgálatokban (Robicsek professzor ma az MKT tiszteletbeli tagja).

A II. sz. *Belgyógyászati Klinikán* – bár a Budapestről Szegedre kinevezett Czoniczer Gábor professzor (1950–1957) kifejezetten kardiológiai érdeklődésű volt –, a kardiológia fejlődése nem volt annyira látványos, inkább a precíz fizikális diagnosztika és annak igen alapos oktatása jellemezte a klinikán folyó tevékenységet. Tudományos munkái jelzik azonban ez irányú érdeklődését: Az oedema (Földi Mihállyal) Népszava, 1940, A rheumás láz (Waltner Károllyal) Bp. 1958, Medicina 67. p. Kitűnő jegyzetet írt a medikusoknak (Czoniczer Gábor: Propedeutika I–II), amely ma is a medikusoktatás alapjait képezi (lásd: Szarvas – Csanády: A belgyógyászati fizikális diagnosztika alapjai, Semmelweis Kiadó, Bp.).

Czoniczer professzor relatíve rövid időt töltött a Szegedi Egyetemen, nem jó körülmények között, mely hozzájárult ahhoz, hogy az 1956-os események után nyugaton maradjon, és nyugatra távozott Zsótér Tamás is, így a II. sz. Belgyógyászati Klinikán a kardiológia fejlődése megtorpant. Csupán Földi Mihály professzor (1961–1969) lymphológiai elkötelezettsége és minden új iránti nyitottsága jelentett halvány kapcsolatot a kardiológiával.

1958-ban Petri Gábor kinevezést nyert az *I. sz. Sebészeti Klinika élére*, és természetesen ott egy modern szívsebészeti osztályt alakított ki, melynek vezetője Kovács Gábor lett. A Sebészeti Klinikára áttelepítették (1959-ben) és modernizálták az addig az *I. sz. Belklinikán* működő katéteres laboratóriumot is, ahol már Hellige Multiscriptort és elektronanométert, valamint Atlas oxymétert használtak, így a hemodinamikai vizsgálatok ott folytatódtak tovább. 1966-ban a szellemi erők tovább koncentráálódtak a Szívsebészeti Osztályon: Felkai Béla az *I. Belgyógyászati Klinika* kardiológiai munkacsoportjának addigi vezetője – miután Halmágyi Dénes ezt megelőzően már 1956-ban külföldre távozott – is átkerült a Szívsebészetre, ahol egyrészt a hemodinamikai laboratórium irányításában vett részt, másrészt megszervezte az egész Dél-Magyarország területére kiterjedő kardiológiai ambulanciát, valamint belgyógyász és EKG konziliáriusi teendőket is ellátott.

Mindezen pozitív jelenségek negatív árnyéka úgy vetült az *I. sz. Belgyógyászati Klinikára*, hogy a kardiológusok tapasztalt vezető nélkül maradtak. Továbbra is működött ugyan a kardiológiai osztály, mely elsősorban vitiumos és koszorúér betegségben, valamint ritmuszavarban szenvedő betegek kivizsgálására specializálódott, de egyéb mentős esetek is feküdtek az osztályon. Az osztály vezetője Csanády Miklós lett, aki éveken keresztül Felkai Béla beosztottja volt, és aki a fiatalok között a legnagyobb tapasztalattal rendelkezett.

Abban az időben (1960-as évek második fele) kezdtek elterjedni Magyarországon a koronáriaőrzők, ami jelentős lökést adott a kardiológia fejlődésének Szegeden is. Nyilván buzdítóan hatott az a tény, hogy a beavatkozások következményeként az infarktus 25–30%-os mortalitása 15% alá csökkent az intenzív betegszelzés és kezelés során, valamint a folyamatos monitorozással sok tapasztalatot lehetett szerezni a ritmuszavarok területén is. Ez adott alkalmat arra, hogy néhány ritka, érdekes, relatíve új kórképet is megfigyeljenek, mint pl. Romano–Ward-szindrómát (Orvosi Hetilap 1972, Chest 1973). Ennek folyományaként végeztek magyarországi szűrővizsgálatokat Jervell–Lange–Nielsen-szindróma előfordulási gyakoriságának megállapítására (Gyermekegyógyászat 1973).

Mind az *I. sz. (Julesz Miklós)*, mind a *II. sz. (Földi Mihály)* Belgyógyászati Klinika igazgatója azonnal felismerte az intenzív osztály létesítésében rejlő lehetőségeket, és mindketten lelkesen, egymással versengve támogatták az osztály létrehozását, mely hazánkban az elsők között kelt életre (1968). Talán Julesz Miklós több energiát fektetett ebbe, ezért az *I. sz. Belklinikán* kezdte meg működését az intenzív osztály, melyhez kapcsolódott az előzőekben említett kardiológiai részleg. Az osztály felszerelését lehetővé tette az ún.

„felső vezetés” és az egészségügyi hatóságok támogatása is, és relatíve hamar sikerült beszerezni monitorokat, cardioverter-defibrillatort, valamint respirátorokat. Az osztály vezetését Csanád Miklósról bízta, aki az I. sz. Sebészeti Klinika aneszteziológiai részlegén sajátította el az intenzív terápia alapjait. Vezetésével a következő orvosok dolgoztak az intenzív részen: Tóth Sándor, Kiss Zoltán, Marosi György, Pap Ákos. A kardiológiai osztályon: S. Nagy Erzsébet és Hőgye Márta.

Már kezdetben (a 60-as évek végén) megegyezett Julesz és Földi professzor abban, hogy a későbbiekben a két klinikát összekötő – majdan megépítendő – hídon helyezték el az intenzív osztályt, hogy az mindkét belklinikára részére rendelkezésre álljon. A „híd” terve 1972-re elkészült, és a Magyar Építőművészet (MÉ 1972) című folyóiratban mint újdonság jelent meg. A tervezőmérnök Tarnai László, az orvostanácsadó Csanád Miklós volt. Az épület jó pár év múlva, 1976-ban készült csak el, addig az intenzív osztály gyakorlatilag az I. sz. Belklinikán működött és 1973-tól Sági István adjunktus is bekapcsolódott a vezetésébe. 1973-ban ugyanis jelentős változás történt a belgyógyászati klinikák közötti profilmegosztásban az új professzori kinevezések következményeként. Az újonnan kinevezett Varró Vince és Cserháti István professzorok elhatározták, hogy kiküszöbölnék minden párhuzamosságot, és Szegeden „profilírozzák” a belgyógyászatot. Így az I. sz. Belklinikára kizárólagos profilja lett a gasztroenterológia, az endokrinológia, a reumatológia, a nephrologia. A II. sz. Belklinikához került a hematológia és a kardiológia.

A Belgyógyászati Intenzív Osztály viszont a Kardiológiai Osztálytól szétvált, a hídra való telepítéséig (1973–1976) az I. sz. Belklinikán maradt, vezetője Sági István, helyettesei Kiss Zoltán, majd Marosi György voltak. Később – 1993-ban az osztály élére Sági István helyett Rudas Lászlót nevezték ki, aki azt megelőzően az I. sz. Belgyógyászati Klinikán, majd a Szívsebészeti Önálló Osztályon – már mint kardiológus – dolgozott, majd két évvel külföldi tanulmányútja előtt a Szívsebészeti Osztály intenzív részlegének vezetője lett. Ezután fél évet töltött az USA-ban, három évet pedig Kanadában. Tudományos érdeklődése előterében a hemodinamikai reguláció áll. Külföldön elért eredményei mellett, elsősorban Kardos Attilával szereztek jelentős hazai tapasztalatokat a baroreflexszenzitivitás vizsgálata terén, melyeket itthon és külföldön is publikáltak (Kardos Attila, a II. sz. Belgyógyászati Klinika volt munkatársa jelenleg Oxfordban dolgozik). Az Intenzív Osztályon dolgozó orvosok ebben a periódusban: Pap Ilona, Halmai László, Horváth Tamás, Zöllei Éva, Fogas János, Makai Attila, Paprika Dóra, Vincze Dóra voltak.

A II. sz. Belklinikán – az 1973 óta már lényegében önálló osztály – a Kardiológia Osztály kezdetben 30, majd 42 ágygal folyamatosan működött és

– mint említettük – az intenzív osztály szervezetiileg nem tartozott hozzá. A kardiológiai osztály vezetője Csanády Miklós volt. Az osztály és az ambulancia feladatait részben kardiológusok, részben a kardiológia iránt érdeklődő orvosok látták el, akik közül néhány idősebb kardiológus azóta más intézetek vezető pozícióit tölti be: pl. Szász Károly a Deszki Mellkasi Betegségek Kórháza, Kardiológiai Rehabilitációs Osztály osztályvezető főorvosa, vagy Móczó István, aki a Hódmezővásárhelyi Kórház belgyógyász osztályvezető főorvosa lett. Mindkettőjük fő profilja az invazív kardiológián belül hemodinamikai vizsgálatok végzése volt, mely továbbra is az önálló Szívsebészeti Osztály hemodinamikai laboratóriumában történt, melynek vezetését ebben az időben Gaál Tibor látta el. A laboratóriumban végzett fontosabb vizsgálatokat, illetve azok bevezetésének időpontját a későbbiekben táblázatban foglaljuk össze.

A kardiológiai munkacsoport diagnosztikai lehetőségeiben nagy lépést jelentett az echokardiográfia, az M-mód módszert 1974-ben vezették be (Picker, valamint Smith Kline készülékek). 1976–77-ben Csanády Miklós hosszabb tanulmányúton vett részt Prof. Jos Roelandt echokardiográfiai laboratóriumában (Rotterdam, Thoraxcenter), ahol nemcsak echokardiográfiai ismereteit bővítette, hanem a két dimenzióban való gondolkodást, szemléletet is elsajátította. A későbbiekben – a kialakult jó kapcsolatai révén – több munkatársának biztosított ösztöndíj-lehetőséget a szóban forgó intézetben (Hőgye Márta, Gruber Noémi, Forster Tamás). Kétdimenziós készülékhez a II. sz. Belklinika 1981-ben jutott (Ekosector 10). 1984-ben Rotterdamban egy fejlesztés alatt álló készüléken dolgozva Csanády Miklós információkat szerzett a színes technika nyújtotta jelentős előnyökről, ezért 1986–87-ben Forster Tamást 1 évre Rotterdamba küldték, hogy alaposan megtanulja a technikát. Mivel 1987-ben – széleskörű társadalmi gyűjtés eredményeként – sikerült beszerezni a színekódolt Doppler echokardiográfiai készüléket (Toshiba 65A), így tanulmányútjának eltelte után is zavartalanul folytathatta a vizsgálatokat. Színekódolt Doppler vizsgálatokat rutinszerűen, nagy számban elsőként végeztek Magyarországon. Az itt szerzett tapasztalatokat az 1989-ben megírt és 1990-ben megjelent Forster – Csanády „Színekódolt Doppler Echocardiographia Atlasza” c. munkájukban foglalták össze.

A rotterdami echokardiográfiai kapcsolatok mellett Picano professzorral (Pisa) alakult ki szoros munkakapcsolata a Szegedi Kardiológiai Központnak, mely során Varga Albert, Pálincás Attila, Jambrik Zoltán egyaránt 2 évet meghaladó tanulmányutat tettek Pisában, és számos nagy impakt faktorú újságban jelentek meg a szegedi – pisai központok közös munkái, valamint ezigdig a kapcsolat két PhD-értekezést is eredményezett: Varga Albert és Pálincás Attila is sikeresen védte meg disszertációját. (Picano professzor a MKT

tiszteletbeli tagja.) A terheléses echokardiográfiás vizsgálatokat Magyarországon 1989-ben honosították meg, és évekig a szegedi centrum volt az egyetlen ezen a területen.

1987-ben Csanád Miklós tanszékvezető klinika igazgatói kinevezést nyert a II. sz. Belgyógyászati Klinikára, így egyrészt a megnövekedett igazgatói feladatok mellett nem tudta vállalni az echokardiográfiás csoport vezetését, másrészt Forster Tamás addigra nemcsak hazai viszonylatban, de világviszonylatban is kiemelkedő echokardiográfussá vált, így 1987-től 2002-ig ő lett az echokardiográfiás laboratórium vezetője. Forster Tamás ezt megelőzően kétszer egy évet dolgozott Rotterdamban az Erasmus Egyetem Thoraxcentrum echokardiográfiás laboratóriumában (vezetője J. Roelandt, aki szintén a MKT tiszteletbeli tagja). Forster Tamás 1991-ben védte meg kandidátusi, majd 2000-ben MTA doktori értekezését az echokardiográfia témakörében.

Időközben Csanád Miklós figyelme egyre inkább a familiáris szívbetegségek irányába terelődött. Már előzőleg az elsők között írta le (társszerző Szász Károly) a familiáris dilatatív cardiomyopathia kórképét (Cardiology 1976). Ezek után figyelték és szorosan ellenőrizték nemcsak ezt a családot, hanem a többi dilatatív cardiomyopathiás esetet és rokonaikat is, és így relatíve nagy beteganyag alapján megállapították, hogy a dilatatív cardiomyopathiás esetek mintegy 20–25%-a familiáris eredetű, a betegség autosomalis domináns módon öröklődik (Eur. Heart J. 1991) és a prognózis kifejezetten kedvezőtlen (Brit. Heart J. 1994). A „The History of Cardiology”-ban is méltatják, hogy a munkacsoportunk elsőnek írta le a familiáris dilatatív cardiomyopathiát (Acierno, J., 1994).

A munkacsoport – Hőgye Márta vezetésével – tanulmányozta az immun-suppresszív kezelés klinikai hasznát a szívbiopsziával követett, pozitív immunfluoreszens reakciót adó dilatatív cardiomyopathiás esetekben. A kezeléseket rövid távon sikeresnek találták, mint ahogy azt Hőgye Márta kandidátusi értekezésében is összefoglalta.

1987-ben leírtak egy családot, ahol a süketnémaság és a hypertrophiás cardiomyopathia együttesen dominánsan öröklődött. Az irodalom Csanád's Cardiomyopathy deaf-mutism néven tartja számon ezt a szindrómát (London Dysmorphology Database). Csanád Miklós e témában „A familiáris szívbetegségek” címmel védte meg MTA (nagy) doktori értekezését is.

Ezek a familiáris észlelések, valamint a molekuláris genetikai vizsgálatok óriási fejlődése és perspektívái megkövetelték, hogy ezeket a módszereket is bevezessék. 1995-ben hozták létre a molekuláris genetikai laboratóriumot Sepp Róbert vezetésével. Ezen a területen számos nemzetközi kooperációt alakítottak ki, többek között a St. George's Hospital (London) kutatóival

(vezetőjük McKenna professzor ugyancsak a MKT tiszteletbeli tagja), valamint Olaszországban (Padova), Görögországban (Athén) működő molekuláris genetikai laboratóriumokkal. SSCP módszerrel szűrjük és szekvenálással bizonyítják a szóban forgó aktuális genetikai eltéréseket. Magyarországon először igazolták a béta myosin nehézlánc (Card. Hung., 2001) és myosin kötő protein C pontos genetikai okát (mutáció) hypertrophiás cardiomyopathiás családokban (Belorv. Arch., 2001).

Szegeden évek óta számos intézetben folytatnak elméleti kutatómunkát, elsősorban a Szekeres László, majd Papp Gyula által vezetett farmakoterapiás intézetben (részleteket illetően hivatkozunk Papp Gyula összeállítására). Az intézetet jelenleg Varró András vezeti. Magunk elsősorban Guba Ferenc, a Biokémia Intézet professzorának kapcsolatrendszere következtében kialakult biokémiai kutatásokat választottuk Édes István vezetésével. Eleinte az alkohol hatását vizsgálták különféle állatmodellekben, majd Evangelia Kranias professzorral (Cincinnati, USA) való kooperációban a sarcoplasmás retikulum valamint foszfolambán működését, illetve azok szerepét a szívizom relaxációjában és a kontrakciójában. Ezen kooperációs vizsgálatok során került sor arra a háromszor két év ösztöndíjas lehetőségre, amelyet a csoport tagjai abszolváltak (Édes István, Tálosi László, Kiss Éva). Számos dolgozat igen magas impakt faktorú lapban jelent meg, valamint három kandidátusi, ill. PhD-értekezés és Édes István MTA (nagy) doktori értekezése is ezen munkák eredménye. Talán ez a tudományos eredmény is hozzájárult ahhoz, hogy ugyancsak az intézetünkben szerzett jelentős klinikai tapasztalatok alapján Édes István tanszékvezető egyetemi tanári, klinika igazgatói kinevezést nyert Debrecenbe, a Kardiológiai Centrumba, 1994-ben.

A klinika munkássága úttörő jellegű volt Magyarországon a kardiológiai izotóp technika alkalmazásának területén is a központi izotóplaboratóriummal való kooperációban, Csernay László professzor vezetésével. Elsősorban Mester János munkásságának köszönhetően először vezették be Magyarországon az izotópos ventrikulográfiát, a későbbiekben nyugalmi, majd a terheléses, perfúziós szívizom szcintigráfiát. A technika gyakorlati alkalmazásában jelentős szerep jutott Kósa Istvánnak és Gruber Noéminak.

Az első szelektív intracoronariás trombolízis alkalmazására is Szegeden került sor, 1981-ben Gaál Tibor végezte (Orv. Hetil. 1982; 11: 653), aki ez irányú működéséért megosztott Honthy Hanna-díjban is részesült. A későbbiekben fokozatosan vezették be a PTCA-t, ill. PCI-t. A laboratórium vezetője – Gaál Tibor 1995-beni távozása után – Ungi Imre lett, és a beavatkozások száma azóta is fokozatosan nőtt. Beosztottjai: Thury Attila, Kósa István, Zimmermann Zsolt, Horváth Tamás, Sepp Róbert és Ruzsa Zoltán. Thury Attila

folytatta, ill. tovább fejlesztette a rotterdami kapcsolatokat, a hemodinamikai és kísérletes laboratóriummal együttműködve a „shear stress” tanulmányozásában ért el jelentős eredményeket.

Az *ambuláns kardiológiai* ellátás jelentősen kiszélesedett mind az ellátott betegek számának tekintetében, mind pedig a szubspeciális szakambulanciák kialakulása szempontjából. Így az általános kardiológiai ambulanciák mellett létrejött a Ritmuszavar és Pacemaker Ambulancia, a Szívelégtelenség Ambulancia megfelelő laboratóriumi háttér biztosítással, és ide sorolhatjuk a főleg ambuláns tevékenységet folytató, valamint az osztályok munkájában is nélkülözhetetlen Echocardiographiás Laboratóriumot is.

1999-ben az addig hivatalosan különálló intézetek a II. sz. Belklinika Kardiológiai Osztály, Belgyógyászati Intenzív Osztály, Szívsebészeti Osztály, Hemodinamikai Laboratórium, melyek addig is funkcionális egységben működtek, az országban elsőként *II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Centrum* néven hivatalosan is egyesültek, igazgatója a II. sz. Belgyógyászati Klinika addigi tanszékvezetője, Csanády Miklós, egyetemi tanár maradt. Időközben Hőgye Márta – mint a Kardiológiai Osztály vezetője – 1998-ban egyetemi tanári kinevezést nyert.

2002. július elsejével – a fennálló rendelkezések értelmében Csanády Miklós intézetvezetői megbízatása – 15 éves intézetvezetői tevékenység után, 65 éves kora miatt megszűnt. A II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ új tanszékvezető klinikai igazgatói posztra munkatársa és tanítványa, Forster Tamás nyert kinevezést.

A klinikán folyó tudományos munkák a területen való elterjesztését, illetve a környező kórházakkal és rendelőintézetekkel való kooperációt nagyban elősegítette, hogy 1988-ban megalakult a Szegedi Akadémiai Bizottság Orvostudományi Szakbizottságának kardiológiai Munkacsoportja. Ennek keretén belül számos tudományos és részben a legújabb kardiológiai ismereteket bemutató előadás tartására nyílt lehetőség, ami jelentősen megpezsdítette a dél-magyarországi régió kardiológiai tudományos életét. A munkacsoport elnöke Csanády Miklós, titkára Hőgye Márta. Munkásságuk idején 110 tudományos ülést szerveztek Dél-Magyarország különböző városaiban. 2014-ben került sor a Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Területi Bizottságának Kardiológiai Munkacsoportja tisztújító közgyűlésére, mivel a régi elnök és titkára benyújtotta lemondását. Megválasztották az új elnökséget. A munkacsoport elnöke Forster Tamás, a titkára pedig Sepp Róbert lett.

Talán a klinikán folyó munkát minősítheti az országos elismerés is, aktív közreműködés a Magyar Kardiológusok Társaságának (MKT) vezetőségében, ill. elnökségében, a Belgyógyászati és Kardiológiai Kollégiumokban való részvétel.

Teljességre nem törekedve, a MKT elnöke volt Csanády Miklós, Forster Tamás és a klinikánkról a Debreceni Egyetemre kinevezett Édes István is. További elnökségi tagok voltak: Hőgye Márta és Szász Károly.

A Kardiológiai Kollégiumban tagok voltak: Bogáts Gábor, Csanády Miklós, Édes István, Felkay Béla, Forster Tamás, Gruber Noémi, Hőgye Márta és Kovács Gábor.

Mint a tudományban általában, a kardiológia területén is jelentős fejlődésnek, számos újításnak és differenciálódásnak lehettünk szemtanúi, így a klinika további tevékenységét is célszerű a kardiológián belül különböző tevékenységek, profilok szerint tárgyalni (bemutatni), mind a betegellátást, mind a tudományos tevékenységet illetően.

Invazív Kardiológia

Thury Attila, Ungi Imre

1995 és 2001 között a Szívsebészeti Osztály „területén” működött a Szívkatéteres Laboratórium, mely a diagnosztikus és terápiás (PCI) beavatkozások exponenciális gyarapodása miatt már egyre nehezebben tudta a fekvőbeteg-ellátást biztosítani. Részben emiatt lett átütő siker először a transzradiális katéterezés, majd később intervenciók meghonosítása hazánkban először, Ungi Imre által. A diagnosztikus vizsgálat után a betegek 4–5 órával szinte kivétel nélkül otthonukba bocsáthatók. Ugyanakkor a beavatkozások biztonságossága (vérzéses szövődmények elkerülése) szempontjából is ez óriási előrelépés, fokozatosan 90% fölé nőtt aránya.

Időközben a komplex (bifurcatiós, multiplex, balközös törzs) intervenciók száma is emelkedett, a Semmelweis Egyetemen kívül hazánkban itt lett rutinszerű eljárás a rotablatio. Az intravascularis ultrahang (IVUS), illetve 2011-től az optikai koherencia tomographia (OCT) is lényegében rutin intracoronariás képalkotó modalitás lett laborunkban, az országban elsőként, Thury Attila 2014-ben az első országos továbbképző kurzust szervezte meg ebben a témakörben.

2001. január mérföldkő a szegedi Szívkatéteres Laboratórium életében; megnyitottuk az önálló, 12 ágyas Invazív Kardiológiai Osztályt (a Sebészeti Klinika I. emeletén), mellyel a Szívsebészeti Osztálytól teljesen függetlenné vált az invazív kardiológia. 2004 júniusában az igazi bővülés: azóta a 20 ágyas osztályon és 5 ágyas saját „Coronaria Őrzőben” tudjuk betegeinket ápolni, gyógyítani. Az akut coronaria syndromában végzett beavatkozások száma (1000

beteg/év körüli) fokozatosan nőtt a 2000-es években. Ugyanakkor az igény a stabil betegek ellátására sem csökkent, évente 3000 feletti számú coronarographia 1100–1200 esetben PCI-vel egészül ki. Ez a „teljesítmény” úgy vált lehetővé, hogy 2004-ben, majd 2009-ben új katéteres röntgenlaborokat szereltek fel a Sebészeti Klinika alagsorában (utóbbi az ország első teljesen digitalizált GE Innova katéteres laboratóriuma és nagy kapacitású képtároló PACS szervere), integrált IVUS-berendezéssel. A 2 katéteres munkahely („asztal”) egymáshoz közeli volta könnyebb munkaszervezést, szakmailag előnyösebb működést (könnyebb konzultációk, gyorsabb segítségnyújtás szükség esetén) tesz lehetővé. 2013-ban már 11 orvos, 11 asszisztens, 12 nővér, 2 adminisztrátor, 2 titkárnő, 3 beteghordó alkalmazásával voltunk képesek megnövekedett feladataink elvégzésére.

Invazív funkcionális diagnosztika (frakcionált flow reserve, vagyis FFR) meghatározás évente kb. 300 beteg esetén lehetséges. Öröndetes, hogy a korábbi „csupasz fémstent” (BMS) kizárólagos használatát mára már 30–40%-os arányban a jobb hosszú távú eredményeket biztosító gyógyszerkibocsátó stenteket (DES) tudunk alkalmazni az utóbbi 1 évben már jó néhány felszívódó stent beültetésére is sor került. 2013-tól „non-coronariás intervenciók” (valvuloplastica, pitvari fülcszárás, renalis denervatio) végzése is elindult részlegünkön, készülünk az első betegek transzkatéteres aortabillentyű beültetésére is.

Az intervencionális kardiológia talán legnehezebb kihívása a krónikus teljes coronaria occlusiók (CTO) katéters intervenciója nemzetközi kollaborációban fokozatosan kezdett szervezett formában kiépülni; dr. Georgios Sianos, majd dr. Gerhardt Werner proctorálása mellett Ungi Imre az országban elsőként indította el az egyre sikeresebb „CTO-program”-ot, mely nagyon sok beteg esetében a bypassműtét elkerülését jelentheti. Ebben a témakörben először 2011-ben, majd 2013 szeptemberében már 78 regisztrált résztvevővel nagy sikerű nemzetközi továbbképző konferenciát tartottunk, több, az eljárásban legnagyobb elismertségű szakértő részvételével. Ebben az eljárásban az ország vezető centruma vagyunk.

Ungi Imre az Európai CTO Társaság és az Európai Bifurcatiós Társaság tagja, hazánkban az MKT Intervencionális Kardiológiai Munkacsoport vezetője volt 2010 és 2014 között, azóta elnökségi tag, dr. Thury Attila pedig vidéki titkár. Számos nemzetközi kongresszuson szerepeltünk előadásainkkal. Sikeres kooperációt építettünk ki német, japán, görög, holland centrumokkal. Több nemzetközi kutatásban veszünk részt, némelyikében vezető szerepet vállalunk. Ungi Imre 2010-ben PhD-fokozatot szerzett, azóta részlegvezető docensként irányítja az itt folyó munkát. 28 tudományos publikációink jelent meg hazai és nemzetközi lapokban az elmúlt években.

Elektrofiziológia

Sághy László

Elektrofiziológiai vizsgálatok és intervenciók 1996 után (Csanádi Zoltán kanadai tanulmányútját követően) kezdődtek a klinikán. 2003-ban Csanádi Zoltán a Debreceni Egyetem Elektrofiziológiai Laboratóriumának vezetője lett.

Csanádi Zoltán távozása után a munkacsoport vezetését Sághy László vette át. Ettől az időszaktól kezdve kialakításra került ekkor még egyedülálló szisztematikus aritmia ellátási rendszer, melynek célja volt magában foglalni a modern elektrofiziológia minden területét. Ennek a koncepciónak részeként a munkacsoporthoz csatlakozott Makai Attila, Bencsik Gábor és Klausz Gergely. A munkacsoport 2006-ban saját ösztöndíjprogramot alapított hazai és nemzetközi elektrofiziológus képzés elősegítésére, valamint 2007 májusától elsőként az országban elnyerte a European Heart Rhythm Association Invazív Kardiológiai Elektrofiziológiai Tréning Centruma megtisztelő címet. Ezen program keretében két bolgár, egy spanyol, két román és két magyar gyakornok töltött éveket a laboratóriumban elősegítve ezzel egy tudományos elektrofiziológiai műhely létrehozását. 2010-ban a kapacitás növelésének részeként a teljes elektrofiziológiai laboratórium felújításra került, melyet követően a beavatkozások két katéteres asztalon folytatódtak tovább, és beüzemelésre került egy nagy teljesítményű röntgenkészülék is, alkalmazkodva a modern technológiai igényekhez. A laboratórium úttörőként alkalmazta a beavatkozások elvégzésénél az intracardialis ultrahangos technológiát, és egyetlen vidéki centrumként kezdte meg gyermekkori aritmiák és congenitalis gyermekkori vitiumokhoz asszociált ritmuszavarok intervenciós kezelését, valamint honosította meg Magyarországon és szerelte fel a laboratóriumot a beültethető defibrillátor és pacemaker elektróda extrakció eszközeivel (lézer extrakció – 2012). Ezen technológiai és humán erőforrás fejlesztések eredményeként a laboratórium a vidék legnagyobb elektrofiziológiai centrumává vált. A kutatási tevékenység részeként jelentős eredmények születtek elsősorban pitvarfibrilláció, illetve a supraventricularis tachycardiák mechanizmusának elemzése területén, ennek kapcsán 40-et meghaladó tudományos közlemény került nemzetközi folyóiratokban publikálásra, valamint a munkacsoport minden tagja PhD-minősítést szerzett. (Bencsik Gábor, Klausz Gergely, Makai Attila, Pap Róbert, Sághy László,). A munkacsoport vezetőjét az Európai Arrhythmológiai Társaság (EHRA) elnökségi tagjának és a Magyar Aritmia és Pacemaker Munkacsoport

alelnökének választották. Szoros kutatási együttműködés került kialakításra egyéb közép-európai centrumokkal, valamint az Egyesült Államokban a philadelphiai University of Pennsylvania elektrofiziológiai munkacsoportjával. Sághy László és Kohári Mária két évet töltött elsősorban kutatási elektrofiziológiai tevékenységgel utóbbi helyszínen az észak-amerikai elektrofiziológiai társaság vezető elektrofiziológusainak Francis E. Marchlinski és David J. Callans Professzorok irányítása mellett. Pap Róbert Ontario (Kanada) egyetemének elektrofiziológiai osztályán vett részt fél éves tanulmányúton, Bencsik Gábor egy évet töltött az ausztriai Linzben elektrofiziológiai továbbképzése részeként. *A laboratórium jelenleg a legfőbb profilok közül kb. 500 radiofrekvenciás ablációt, ugyanennyi implantációs beavatkozást, valamint 100-at meghaladó számban elektródaextrakciókat végez.*

3 dimenziós echokardiográfia

Nemes Attila

3D echokardiográfias laboratórium létrehozása Nemes Attila érdeme, aki a rotterdami Erasmus Medical Center Thoraxcentrumának echokardiográfias laboratóriumában 2005 és 2007 között kutatóként dolgozott. Tanulmányútja során részleteiben sikerült megismernie az akkor még újnak mondható real-time 3D echokardiográfias módszer alapjait. Széleskörű publikációinak hála ebből a témából 2007-ben PhD-fokozatot szerzett (a rotterdami Erasmus Egyetemen), majd 2014-ben az MTA doktora lett. Hazatérését követően a módszer hazai megismertetésére és bevezetésére törekedett, előadásokat, bemutatókat tartott. 2011-ben sikerült egy 3D speckle-tracking echokardiográfot kipróbálásra megkapni, melynek segítségével az első vizsgálatok is megtörténtek. Ebben nagy segítséget nyújtottak Kalapos Anita és Domsik Péter doktorok, akik fiatalként hamar nagy gyakorlatra tettek szert ezzel a módszerrel. Eleinte széleskörű vizsgálatok történtek egészségesekben a módszer megismerése, normálértékeinek tisztázása céljából, illetve különböző kórképek fennállása esetén (ischaemiás szívbetegség, cardiomyopathiák, kongenitális szívbetegségek, stb). A későbbiekben vizsgálataikat kiterjesztették sportolókra, a Gyermekklinika kardiológusaival együttműködve foetalis 3D echokardiográfias vizsgálatok is indultak, illetve terheléses protokollok során is kipróbálták a módszert (az irodalomban MAGYAR Study-ként lelhetők fel eredményeik). 2013-tól már saját géppel folytatják vizsgálataikat.

Genetikai Labor

Sepp Róbert

A szívizom betegségek familiáris halmozódásának észlelése, valamint a molekuláris genetikai vizsgálatok óriási fejlődése és perspektívái megkövetelték, hogy ezeket a módszereket is bevezessék. 1995-ben hozták létre a molekuláris genetikai laboratóriumot Sepp Róbert vezetésével, aki Japánban, Angliában és Olaszországban töltött tanulmányútjai során sajátította el a molekuláris genetikai módszerek alapjait. A molekuláris genetikai laboratórium munkáját kezdetben Vargáné Nelly és Szendrőnyiné Maca, majd később Molnárné Klári asszisztensnők segítették. A munkacsoport érdeklődésének előterében az örökletes kardiológiai kórképek, úgymint a hypertrophiás és dilatatív cardiomyopathia, örökletes arrhythmogén kórképek stb. genetikai alapjainak kutatása állt, a klinikán összegyűlt beteganyag-mutáció analízisével. A laboratóriumban a kezdetektől fogva egy biobank került kialakításra, melyben a 90-es évek közepétől kezdve gyűjtenek mintákat, a mintagyűjtemény mára már több ezer mintát tartalmaz. A kezdetben alapszintű genetikai vizsgálatokra képes laboratórium a technikai fejlesztéseknek köszönhetően a későbbiekben manuális mutációszűrésre [‘single strand conformation analysis’ (SSCP)], majd automata mutációszűrésre [‘denaturing high performance liquid chromatography’ (DHPLC)] is alkalmassá vált. 2012-ben egy automata kapilláris szekvenáló (ABI 310 Genetic Analyser) installálása tette teljessé a technikai arzenált. A munkacsoport 2001-ben közölte az első magyar hypertrophiás cardiomyopathiás betegekben észlelt kóroki génmutációkat a béta myozin nehéz lánc és myozin kötő C fehérje génekben (*Cardiologia Hungarica*, 2001, 1: 65–70; *Magyar Belorv. Arch.* 2001; 54: 170–176). Dilatatív cardiomyopathiában a dystrophin gén egy szokatlanul hosszú delécióját észlelték X-kromoszómához kötött dilatatív cardiomyopathia esetében (*Eur. J. Heart Fail.* 2004). Magyar hosszú QT szindrómás betegekben az első kóroki mutációkat 2004-ben közölték (*Cardiologia Hungarica* 2004; 34: 184-8.; *Cardiologia Hungarica* 2006; 36: 11–16.). Genotípus-fenotípus vizsgálatok eredményéről hypertrophiás cardiomyopathiában 2010-ben számoltak be (*Magy. Belorv. Arch.* 2010; 63: 35–40.). Számos ritka örökletes kardiológiai kórkép genetikai azonosítása is sikerrel megtörtént (Andersen-Tawil-szindróma: *KCNJ2* génmutációk azonosítása; familiáris bradycardia: *HCN4* génmutáció azonosítása; transthyretin amyloidosis: *TTR* génmutáció azonosítása). 2012-ben a Szegedi Biológiai központtal való kollaborációban újgenerációs szekvenálási eljáráson alapuló kutatási projektet indítottak. 2013-tól a labor diagnosztikai laboratóriumként is működik.

Ezen a területen számos nemzetközi kooperációt alakítottak ki, többek között a St. George's Hospital (jelenleg Heart Hospital, London) kutatóival (vezetőjük McKenna professzor ugyancsak a MKT tiszteletbeli tagja), valamint Olaszországban (Prof. G. A. Danieli, Padova), Görögországban (Dr. A. Anasztakis, Athén) működő molekuláris genetikai laboratóriumokkal.

A szegedi szívsebészet története

Bogáts Gábor

Az első szívműtetre Szegeden 1951-ben került sor, amikor Kudász József meghívott operatorként mitralis commissurotomiát végzett.

A Szegedi Orvostudományi Egyetem Szív- és Érsebészeti Osztálya 1955-ben a Hetényi Géza által irányított I. sz. Belgyógyászati Klinikán alakult, amelynek vezetésével Petri Gábort bízták meg. Az osztály orvosi ellátását a Műtéttani Intézet munkatársai, Ábrándy Endre, Botos Árpád, Czipott Zoltán, majd később Kovács Bertalan, Kovács Gábor és Ugocsa Gyula biztosították. Az első két szívműtét 1955. június 13-án történt: egy 15 éves leány ductus Botalli persistenciának lekötését és egy 19 éves leány mitralis stenosisának megoldását végezték.

Petri Gábort 1958 májusában kinevezték a Sebészeti Klinika élére, ekkor a Szívsebészeti Osztály teljes orvoskara a sebészetre került. 1959 őszén korszerű kardiológiai eszközös kivizsgálás lehetőségei is megteremtődtek. A technikai kivitelezést Felkai Béla közreműködésével sebészek, Kovács Gábor, Fazakas Sándor, Pepó János végezték. A klinikai szívsebészet továbbra is zárt szívműtétek végzésére szorítkozott. 1963-ban a tanulmányútjáról hazatért Kovács Gábort bízták meg a különálló Szívsebészeti Osztály irányításával. Nagy segítséget jelentett az angliai tanulmányútról visszatérő Boros Mihály, majd később Barankay András, akik a szívsebészeti anesztézia és intenzív kezelés kialakításában vettek részt. Az első nyitott szívműtetre azt követően kerülhetett sor, hogy Köteles Béla, a clevelandi PEMCO orvosi műszergyár tulajdonosa szív-tüdő készüléket ajándékozott a szegedi Sebészeti Klinikának. 1965 tavaszán egy 12 éves fiú pitvari septum defectusának zárása és tüdőverőér-szűkületének megoldása történt. Az ezt követő időszakban kezdetben veleszületett szívfejlődési rendellenességek korrekcióját végezték (1969-ben teljes nagyértranszpozíció miatti Mustard-műtét, Rastelli-műtét 1976, Fontan-műtét 1983). Az első billentyűprotézis beültetésre 1966-ban, az első sikeres hármass billentyűpótlást 1970-ben, az első koszorúér-áthidalást 1980-ban végezték Szegeden. 1982-ben a szívsebészet szervezetileg is különvált a Sebészeti Kli-

nikától és a Szegedi Orvostudományi Egyetem Szívsebészet Önálló Osztálya néven különálló egységgé alakult, ebben az időszakban lépett a munkatársak közé Bogáts Gábor, Donauer Elemér, Simonfalvi Imre, Szabados Sándor, Rudas László és Lupkovics Géza. 1994-ben Kovács Gábor nyugdíjba vonult, az osztály vezetését Szécsi János vette át.

1999-ben újabb szervezeti átalakulás következtében a Szívsebészet az újonnan alakult Kardiológiai Központba tagozódott, ekkor az osztály vezetőjévé Bogáts Gábort nevezték ki. A szegedi Szívsebészeti Osztály hazánkban egyedülálló módon továbbra is a szívsebészet teljes palettáját műveli, az újszülöttkortól az aggastyánkorig végzünk beavatkozásokat veleszületett vagy szerzett szívbetegségek gyógyítására. 2005-ben sikeres szívátültetést hajtottunk végre. A koszorúéráthidalások szinte kivétel nélkül dobogó szíven végezzük, nagy számú billentyűmegtartó műtét és homografft-beültetés történik osztályunkon. Az országban egyedülként saját előállítású homografftokat tároló szövetbank működik. A szegedi szívsebészen jelenleg kilenc sebész: Bogáts Gábor, Hegedűs Zoltán, Bitay Miklós, Csepregi László, Szolnok Jenő, Szabó-Biczók Antal, Varga Sándor, Iglói Gábor, Bari Gábor, valamint három aneszteziológus: Babik Barna, Simon Judit és Palágyi Péter dolgozik.

A Szegeden végzett hemodinamikai és elektrofiziológiai vizsgálatok mérföldkövei 1949–2014

- 1949 Jobbszívfél-katéterezés (Magyarországon először, Magyar Belorv. Arch. 1951; 4, 49)
- 1960 Transzszeptális balszívfél-katéterezés (Magyarországon először, Európában másodikként, Orv. Hetil. 1963, 104, 395)
- 1961 Szelektív festék- és ascorbátdilúció (Magyarországon először)
Perkután artériás katéterezés
Retrográd balkamrakatéterezés
- 1962 Bronchiális keringés vizsgálata
- 1967 Rashkind atrioseptostomia (Magyarországon először)
- 1973 Coronarographia
- 1981 Intracoronariás thrombolysis (Magyarországon először, Orv. Hetil. 1982)
- 1984 PTCA
- 1988 Pulmonális billentyű angioplastica
- 1988 Ballon angioplastica recoarctatióban (Magyarországon először, 2nd Simposio italiano-ungherese di pediatria, Communicationi Budapest–Roma 1992. p. 4.)

- 1996 Radiofrekvenciás katéter abláció
- 1996 Coronaria stent implantáció
- 1999 ICD centrummá válás
- 1999 Az első hazai frakcionális flow rezerv vizsgálat
- 1999 Az első hazai transzradiális katéteres program elindítása
- 2001 Vena pulmonalis katéteres izolálása (Magyarországon elsőként, Card. Hung. 2003, Balatonfüred, Card. Hung. összefoglaló)
- 2001 Katéterabláció elektroanatómiai térképezéssel (Carto)
- 2001 Resynchronizációs терапия szívelégtelenségben
- 2004 Postinfarktusos Kamrai tachycardiák ablációs kezelésének bevezetése
- 2006 Intracardialis echokardiográfia használata az elektrofiziológiai beavatkozások során (Magyarországon elsőként)
- 2006 Nemzetközi Elektrofiziológiai tréningprogram elindítása
- 2007 Az SZTE Elektrofiziológiai Laboratórium az EHRA (European Heart Rhythm Association) első magyarországi tréningcentrumává válik
- 2007 Krónikus teljes koszorúér-elzáródás (CTO) retrográd rekanalizációja (Magyarországon elsőként)

- 2008 Virtuális hisztológiával kiegészített intravascularis ultrahang (IVUS) vizsgálat
- 2008 Defibrillator és pacemaker elektróda extrakciók elindítása (Magyarországon elsőként)
- 2010 Congenitális aritmiák ablációs program elindítása
- 2010 CTO rekanalizációs beavatkozások rutinszerű végzésének hazai bevezetése
- 2011 Intracoronarias optikai koherencia-vizsgálat bevezetése
- 2012 Az első hazai „IVUS-vezérelt” CTO rekanalizációs beavatkozás
- 2012 Lézeres elektróda extrakció (Magyarországon elsőként)
- 2013 Strukturális szívbetegségben végzett intervenciók indítása (ASD-, ill. bal pitvari fülcszárás)
- 2014 Transzkatéteres aortabillentyű implantatio

Klinikai és kísérletes gasztroenterológia az I. sz. Belgyógyászati Klinikán

Az I. sz. Belgyógyászati Klinikán *Hetényi Géza* professzor tanszékvezetése idején (1947–1959) indultak el a kísérletes és klinikai gasztroenterológiai kutatások. Hetényi professzor alapelve a klinika szakmai munkájának felépítésében az egységes belgyógyászat koncepciójának elsődlegessége mellett egyes szakterületeken munkacsoportok létrehozása, melyek a klinikai betegellátásban, a kutatásban a tanszékvezető felügyelete alatt, de önálló, folyamatosan építkező feladatokat látnak el. Olyan munkacsoportok alakultak meg, mint a gasztroenterológia, kardiológia, hemodinamika, hematológia, diabetológia, ún. kollagén (autoimmun) betegségek munkacsoportja, neuroendokrinológia, melyek már abban az időben is nemzetközi elismeréseket hoztak a klinikának.

A gasztroenterológiai kutatásokat Hetényi professzor felügyelte, a vezető munkatársak közül Hámori Artúr, Scossa Karolina és Varró Vince munkái emelendők ki.

Julesz Miklós professzor tanszékvezetése (1959–1972) idején tovább erősödött a komplex, integratív szemléletű belgyógyászat a klinikán. Megerősödtek az egyes szubspecialítások, új kutatási területek és klinikai betegellátó egységek jelentek meg. Elindultak a modern endokrinológiai kutatások, melyeket egy jól szervezett klinikai osztályos háttér mellett egy kiváló, nemzetközi szintű endokrinológiai laboratórium segített Faredin Imre vezetésével. Julesz professzor a klinikán létrehozta az izotópdiagnosztikai laboratóriumot, melynek vezetésével Csernay Lászlót bízta meg. Az egység hamarosan országos és nemzetközi elismertséget szerzett, s később Csernay professzor tanszékvezetésével önálló intézetté is vált.

Varró Vince professzor tanszékvezetése (1973–1991) idején szélesedett ki és vált teljessé a gasztroenterológia betegellátó és kutatómunka. A gasztroenterológiai profilon belül új klinikai egységek és kutatócsoportok alakultak, így a klinikai és kísérletes pankreatológia (Pap Ákos), a gasztrointesztinális peptidhormon-kutatás (Lonovics János), a vékony- és vastagbélkutatás (Várkonyi Tibor, Nagy Ferenc), fekélykutatás (Bálint Gábor), gyomorvérkeringés-kutatás (Döbrönte Zoltán, Sági László). Az egyre bővülő endoscopos munkacsoport a diagnosztikus tevékenység mellett az új operatív eljárásokat is bevezette a klinikán.

A gasztroenterológia mellett ezen időszakhoz kötődik a modern nefrológia és hipertonológia kialakítása Sonkodi Sándor vezetésével, ill. az immunológia munkacsoport megalakulása (Varga László, Pokorný Gyula).

Varró professzor nemzetközi elismertsége – az Európai és Földközi-tenger melléki Országok Gasztroenterológiai Társaságai Szövetségének (ASNEMGE) elnöke, több nemzetközi tudományos szervezet vezetőségi tagja –, s ebből eredő kapcsolatai tették lehetővé, hogy a klinika fiatal, eredményeket felmutató tagjai a világ vezető intézményeiben ösztöndíjasként dolgozhassanak, s a hazahozott tudást a klinika betegellátó és kutatómunkájába beépítsék. Ezek a külföldi tanulmányutak óriási lendületet adtak a klinika munkájának, egyre bővült a kapcsolatrendszere, s növekedett nemzetközi szerepe.

Lonovics János professzor tanszékvezetése (1991–2007) alatt tovább érvényesült a Hetényi–Varró koncepció folytatásaként az „oktatási, betegellátási és kutatási egységek” létrehozása és működtetése. A klinika tudományos tevékenysége igen sokrétű maradt. A kísérletes és alapkutatási vizsgálatok mellett egyre jobban kiteljesedett a betegágyhoz közvetlenül kapcsolódó klinikai kutatás. A klinikai vizsgálatok súlyának növekedésében fontos szerepe volt a modern gyógyszerfejlesztés és az ipar igényének. A klinikán Fázis I. Klinikai Vizsgálóhely létesült, s jelentősen növekedett a klinikai farmakológiai vizsgálatok száma.

Ebben az időszakban a klinikán működő munkacsoportok – gasztrointesztinális endokrinológia (vezető: *Lonovics János*), pankréász (vezető: *Takács Tamás*), fekélykutatás (vezető: ifj. *László Ferenc*), tápcsatornamotilitás (vezető: *Wittmann Tibor*), hepatológia (vezető: *Nagy István*), hepatobiliáris (vezető: *Madácsy László*), colorectális (vezető: *Nagy Ferenc*), vékonybél (vezető: *Várkonyi Tibor*), nefrológia (vezető: *Sonkodi Sándor*), hipertonológia (vezető: *Ábrahám György*), autoimmun kötőszöveti (vezető: *Pokorný Gyula*) aritmológia (vezető: *Fazekes Tamás*), kardiodiabetológia (vezető: *Lengyel Csaba*), gasztrodiabetológia (vezető *Várkonyi Tamás*), klinikai farmakológia (vezető *Tiszai Andrea*).

Wittmann Tibor professzor tanszékvezetőként (2007–2014) az elődök által kimunkált koncepciót folytatta, az integratív jellegű belgyógyászatot tovább erősítette. Az egyes munkacsoportokat sikerült megerősítenie értékes fiatalok klinikára való felvételével. Ez igen sikeresnek mondható, hiszen *Wittmann* professzor vezetése idején 21 PhD-disszertáció került megvédésre. Ezek mellett *Hegyi Péter*, *Rakonczay Zoltán* szerzett MTA doktori fokozatot, 1 MTA doktori tézis (*Czakó László*) elbírálás alatt van. A klinika tudományos teljesítménye a tudásmetriai adatok szerint évek óta a legkiemelkedőbb az egyetemen.

A meglévő munkacsoportok és profilok működését sikerült tovább erősíteni. A gasztroenterológiai profiltevékenység is tovább bővült. Erősödött az operatív endoscopos profil, kibővült az endosonographiás tevékenység, s ma ezen a területen is az ország vezető egysége. Tovább bővült a tápcsatorna-motilitási laboratórium eszközállománya, új egységként ún. Biológiai Terápiás Centrum létesült a gyulladásos bélbetegségekben szenvedő betegek ellátására.

A gasztroenterológia mellett megerősödött a nefrológia és hipertonológia profil és osztály, visszaintegrálódott a vesebetegek ellátásába a dialízis centrum, s ma a nefrológiai osztállyal önálló egységet képez Ábrahám professzor vezetésével.

A klinika munkájába visszaintegrálódott az endokrinológiai osztály, mely 1976-tól Endokrinológiai Önálló Osztály és Kutató Laboratóriumként működött id. László Ferenc professzor, később Julesz János professzor vezetésével. Az egyetem és a városi kórház integrációja révén a klinika tevékenysége kibővült az infektológia, geriátriai profilokkal. Az új egységekkel közel 300 ágyas klinika működtetése csak teammunkában volt megvalósítható.

A klinika nemzetközi kapcsolatai jelentősen kibővültek. A klinika tagjai szakmájuk hazai és nemzetközi tudományos szervezeteiben vezető tisztségeket töltenek be.

Nemzetközi szakmai és tudományos rendezvények sora került Szegedre, ezek közül kiemelkedő az Európai Hasnyálmirigy Társaság (EPC) ülésének Szegeden történő megrendezése 2009-ben. Ennek sikere alapján az EPC 1 éves időtartamra elnökének, az ezt követő 5 évben főtitkárának Hegyi Péter professzort választotta.

A 2012 márciusában szervezett „75th Anniversary of Albert Szent-Györgyi's Nobel Prize Award Workshop” egyik területe a gasztroenterológia volt. A szekció programjában, annak szervezésében Hegyi Péter és Wittmann Tibor professzorok mellett a klinika tagjai igen aktívan részt vettek. Ezen sikeres rendezvény kapcsán vált lehetővé ezen kiadványban a vezető gasztroenterológiai munkák bemutatása.

A szegedi pankreatológia története

1973–1990 megalakulás, fejlesztés

Varró Vince 1973. január 1-jén lett az I. sz. Belgyógyászati Klinika igazgatója. Kezdetektől fogva célja volt a gasztroenterológia minden szakterületének magas szinten való művelése. Tanszékvezetői tevékenysége elején megbízta Pap Ákost a hasnyálmirigy-kutatás megszervezésére, beindítására, aki nagy erővel fogott neki a munkacsoport kialakításának. A különleges kutatói érzékkel, óriási energiával és fanatikus szorgalommal felruházott Pap Ákos néhány év alatt a fiatalok számára rendkívül vonzó, termékeny tudományos műhelyt hozott létre, amelynek működése hosszú időre meghatározta a hazai pankreatológia arculatát. Munkacsoportjában Berger Zoltán, Hajnal Ferenc, Nagy István, Boros László és Takács Tamás mellett több diákkörös hallgató is dolgozott. Egymást inspirálva folytak az állatkísérletek és a betegség melletti vizsgálatok. Pap Ákos és munkatárainak érdeme az akkoriban modern pankreászfunkciós (lipidol, Lundh, stigmosan+morfin stb.) próbák hazai bevezetése, az idült hasnyálmirigy-gyulladásban és a pankreász regenerációjában részt vevő patofiziológiai tényezők feltárása, aolecisztokinin (CCK) és a szójadiéta hasnyálmirigyre kifejtett hatásának megvilágítása. E munkacsoport esetében is működött Varró Vince „francia kapcsolata”: előbb Pap Ákos (1978–79), majd Berger Zoltán (1983–84, 1987–89) végül Takács Tamás (1990–91) volt hosszabb tanulmányúton a pankreászkutatás egyik európai fellegrárában, Henri Sarles professzor marseilles-i intézetében. A műtéti beavatkozásra szoruló betegek operációját a Semmelweis Egyetem szegediekkel gyümölcsözően együttműködő sebészei végezték. A munkacsoport-vezető 1981-ben, Berger Zoltán 1988-ban védte meg kandidátusi értekezését. Pap Ákos 1989–90-ben Rochesterben, a Mayo Klinikán dolgozott. Varró Vince 1991-ben, miután egyedülálló példamutatással 18 éven át vezette az I. sz. Belklinikát, nyugállományba vonult. Helyét Lonovics János vette át, akinek vezetése alatt a klinika tudományos tevékenysége változatlanul sokrétű maradt.

Az időszak néhány fontosabb közleménye:

- PAP A., VARRÓ V.: Intranasal cholecystokinin octapeptide in chronic pancreatitis. *Lancet* 2: 294. 1977.

- PAP A., BERGER Z., VARRÓ V.: Trophic effect of cholecystokinin-octapeptide in man – a new way in the treatment of chronic pancreatitis? *Digestion* 21: 163–8. 1981.
- NAGY I., PAP A., VARRÓ V.: Time-course of changes in pancreatic size and enzyme composition in rats during starvation. *Int. J. Pancreatol.* 5: 35–45. 1989.
- TAKÁCS T., NAGY I., PAP A., VARRÓ V.: The effect of CR 1409, a potent CCK receptor antagonist, on basal and stimulated pancreatic secretion in rat. *Pancreas* 5: 60–4. 1990.

1991–2002 nemzetközi szerep, fiatalok kinevelése

Pap Ákos amerikai útjáról a Szent Imre Kórház II. sz. Belgyógyászati Osztályára tért vissza, ahol az osztály vezető főorvosává vált. Nagyívű orvoskutatói életútjának következő állomása az akadémiai doktori értekezés megvédése volt (A pancreas regenerációjának jelentősége a krónikus pancreatitis kifejlődése és progressziója során, 1991). Budapesti kórházi működése nem járt együtt tudományos és publikációs szorgalmának visszaesésével. Berger Zoltán követte Pap Ákost, és helyetteseként a Szent Imre Kórházban dolgozott. A nemzetközi porondon is élenjáró, Pap által megteremtett szegedi pankreázműhely alkotóerejének és hírnevének fenntartása **Takács Tamás, Hajnal Ferenc** és munkatárainak feladatává vált.

Az állatkísérletes alap kutatás jellegű vizsgálatok Hetényi Géza igazgatói működése óta erősségei a klinikának. Ez a Varró-klinikán alkalmazott elvek szerint (a betegellátás kapcsán felmerülő kérdések kutatása *in vivo* és *in vitro* állatkísérletes vizsgálatokon) töretlenül folytatódott, mellette azonban egyre jobban kiteljesedett a betegágyhoz közvetlenül kapcsolódó klinikai kutatás. A klinikai vizsgálatok előretörésében fontos szerepet játszott a nemzetközi gyógyszeripar által kezdeményezett és támogatott, *evidence-based* vizsgálatokon alapuló klinikofarmakológiai tevékenység. Ebbe a klinika korán bekapcsolódott, és néhány év alatt hazai és nemzetközi elismertségű kutatóhellyé vált.

Takács Tamás és Hajnal Ferenc folytatta Pap Ákos aktív munkásságát. A munkacsoporthoz ebben az időszakban csatlakozott Czakó László, Hegyi Péter és Rakonczay Zoltán is. Hajnal Ferenc amerikai tanulmányútját követően 1991-ben megvédte kandidátusi disszertációját. A 90-es évek elején megújult, PhD-hallgatókkal és diákkörös tagokkal egyre bővülő csoport határozott törekvése a kísérletes és klinikai vizsgálatok folytatására és továbbfejlesztésére

irányult. Az egyre összetettebb metodikai feladatok, a pankreász sokrétű képző és funkcionális vizsgálatai a kooperációs partnerek számának jelentős növekedéséhez vezettek.

Az experimentális vizsgálatok a pankreászszekréció és regeneráció szabályozásának tanulmányozása mellett az akut pankreatitisz kialakulásának és lehetséges kivédésének felderítését célozták. A pankreászszekréció komplex neurohumorális szabályozásában a CCK-szerepének vizsgálata a specifikus receptor antagonisták megjelenésével vált lehetővé. A munkacsoport elsőként jellemezte ezek hatáserősségét pankreászszekréciós modellben altatott és éber patkányban. Sikertült azt is kimutatni, hogy a szomatosztatin és az octreotid pankreászszekréció csökkentő hatásában a CCK felszabadulás csökkentésén kívül a kolinerg rendszer gátlása is szerepet játszik. A vizsgálatok igazolták, hogy a galanin szekréciót csökkentő hatása az inzulinfelszabadulás gátlása révén jön létre. A fenti peptidhormonok szintézisét a SZOTE Orvosi Vegytani Intézet munkatársai végezték.

Az akut pankreatitisz patogenezisének kutatásában a munkacsoport számos figyelemre méltó eredeti megfigyeléssel gazdagította a szakirodalmat. A heveny pankreatitisz kialakulásának mechanizmusát tanulmányozva igazolták, hogy bizonyos experimentális pankreatitiszmodellekben a hasnyálmirigy-gyulladás súlyosságával arányos a gyulladásos citokin (TNF- α , IL-6, IL-1) felszabadulás és a szabadgyökös reakciók erőssége. A munkacsoport elsőként jellemezte az L-arginin-túladagolással előidézett experimentális pankreatitiszmodellben a kórlefolyás dinamikáját, a gyulladásos mediátorok és a szabadgyökök szerepét. Kiderült, hogy a citokinek szerepet játszanak a pankreatitisz távoli (vese, máj, agy) szervszövődményeinek kialakulásában is. Az octreotid, pentoxifillin, allopurinol és szteroid előkezeléssel végzett kísérletek azt igazolták, hogy az alkalmazásukkal mérsékelhető a kísérletes pankreatitisz laboratóriumi és szövettani súlyossága. Fontos megfigyelés volt, hogy akut hasnyálmirigy-gyulladás során a hősokkfehérjék (HSPk) az intracelluláris védekező mechanizmus fontos elemét alkotják. A munkacsoport elsőként igazolta, hogy a BRX-220 kezelés HSP60 és HSP72 indukciót kelt, ezzel védelmet nyújt a CCK kiváltotta pankreatitisz ellen. Fény derült arra is, hogy az L-arginin indukálta pankreatitisz korai fázisában a pankreászszekréció jelentősen fokozódik, miközben a fehérjetartalom csökken. Ez a korai hiperszekréció inzulinhiányos diabetesben jelentősen mérséklődik. A munkacsoport azt találta, hogy kis dózisú CCK-adagolással elősegíthető a pankreatitiszt követő regeneráció. A CCK trofikus hatása egyidejű inzulinhiányos diabetesben elmarad. A fenti vizsgálatokat az SZTE Sebészeti Klinika, a Mikrobiológiai Intézet, a Genetikai és Molekuláris Biológiai Tanszék és a Patológiai Intézet munkatársainak együttműködésével végezték.

A klinikai vizsgálatok során az akut pankreatitisz lefolyásának lehetséges prognosztizálása, a diagnosztika kérdései, az új képalkotó vizsgálatok szerepének értékelése, valamint az új terápiás lehetőségek kidolgozása és gyakorlati alkalmazása áll a munkacsoport figyelmének előterében. A gyakorlati betegellátás számára fontosnak bizonyult a felismerés, hogy a procalcitonin szérumszint alapján elkülöníthető egymástól a fertőzött és a steril pankreásznekrózis. Sikerült bizonyítani azt is, hogy fehérvérsejt-szcintigráfiával biztonságosan prognosztizálható az akut pankreatitisz várható lefolyása. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálat alkalmas a jóindulatú és malignus gócos pankreászbetegségek elkülönítésére. Kiderült az is, hogy a szekretinrel érzékenyített MRCP a pankreász vezetékrendszerének ábrázolása mellett a funkció jellemzésére is alkalmas. Az ÁOK Nukleáris Medicina Intézet, a Nemzetközi Egészségügyi Központ, a Debreceni PET centrum és a korábban már említett intézetek együttműködése nélkülözhetetlen volt a vizsgálatok elvégzésében.

A biliáris pankreatitisz prevenciója végett a munkacsoport kidolgozta az epeúti kövek direkt oldószeres kezelésének módszerét. A kétfázisú, többkomponensű oldószerkeverék alkalmas mind a koleszterin, mind a kevert és bilirubin kövek *in vitro* és *in vivo* oldására. A heveny pankreatitisz kezelésében az enterális táplálás bevezetése jelentette a legfontosabb előrelépést. Kiderült, hogy a jejunális táplálás kedvező hatású, annak ellenére, hogy alkalmazása során jelentős CCK-, gasztrin- és inzulinfelszabadulás jön létre, amely a pankreászszekréció növekedését okozza. Ezek a hormonális változások octreotid-előkezeléssel kivédhetők voltak.

Takács Tamás 1993-ban megvédte kandidátusi értekezését. Czakó László 1994-ben az University of Occupational and Environmental Health, Japan, School of Medicine egyetemen, 1998-ban a Tokiói Toranomon Kórházban volt alkalma elsajátítani a japán precizitással végzett endoszkópos vizsgálmódszereket, az endoszkópos nyálkahártyafestések, az endoszkópos ultrahang, az argon plazma kezelés és az endoszkópos mucossectomia módszereit. Ezen periódus végén Varga Gábor budapesti pankreászkutató segítségével Hegyi Péter a newcastle-i egyetem élettani intézetébe Wellcome Trust ösztöndíjas-ként távozott. Czakó László (1999), Hegyi Péter (2002) és Rakonczay Zoltán (2002) is megvédte PhD-dolgozatát.

Az időszak néhány fontosabb közleménye:

- HEGYI P., TAKÁCS T., JÁRMAY K., NAGY I., CZAKÓ L., LONOVICS J.: Spontaneous and cholecystokinin-octapeptide-promoted regeneration

of the pancreas following L-arginine-induced pancreatitis in rat. *Int. J. Pancreatol.* 22: 193–200. 1997.

- CZAKÓ L., TAKÁCS T., VARGA I.S., TISZLAVICZ L., HAI D.Q., HEGYI P., MATKOVICS B., LONOVICS J.: Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 43: 1770–7. 1998.
- TAKÁCS T., CZAKÓ L., MORSCHL E., LÁSZLÓ F., TISZLAVICZ L., RAKONCZAY Z. JR., LONOVICS J.: The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 25: 277–82. 2002.
- RAKONCZAY Z. JR., IVÁNYI B., VARGA I., BOROS I., JEDNÁKOVITS A., NÉMETH I., LONOVICS J., TAKÁCS T.: Nontoxic heat shock protein coinducer BRX-220 protects against acute pancreatitis in rats. *Free Radic. Biol. Med.* 32: 1283–92. 2002.

2003–2007 új struktúra kialakítása, modern élettani laborok kiépítése

Ennek a periódusnak komoly lendületet adott a University of Newcastle-ból hazatért *Hegyi Péter* által elnyert Wellcome Trust Initiative Research Development Award, mely segítségével megkezdődhetett egy modern élettani labor kialakítása. A molekuláris biológiai laboratórium megalapítása is ebben az időszakban történt, ami *Rakonczay Zoltán* nevéhez fűződik, aki szintén egy Wellcome Trust ösztöndíjat követően Newcastle-ből hazatért. A munkacsoport tevékenységének elismerését jelzi, hogy *Takács Tamás* Széchenyi professzori ösztöndíjban részesült, majd 2003-ban MTA doktori fokozatot szerzett. Ezen időszak alatt a csoport többi tagja is számos pályázatot és ösztöndíjat nyert meg, így például Bolyai János és OTKA posztdoktori ösztöndíjakat. Több PhD-hallgató is csatlakozott a munkacsoporthoz, mely a kutatói munka színvonalas fejlődésének alapját jelentette. Fontos megemlíteni, hogy egy teljesen új, angolszász struktúrában kezdte meg a munkacsoport a működését. Az elmúlt évszázad egypólusú vezetői, poroszos piramis struktúráját Lonovics János támogatásával Takács Tamás, Hegyi Péter és Rakonczay Zoltán reformként átalakította több pólusú, szabadelvű, teljesítményorientált rendszerre. Mivel mindenki számára biztosított volt az önállóság, ez megháromszorozta a munkacsoport aktivitását, teljesítményét. Főnök-beosztotti viszony helyett munkatársi-kollaborációs kapcsolat alakult ki beosztástól függetlenül. Takács Tamás *Szabolcs Annamária*, *Letoha Tamás*, Hegyi Péter *Venglovecz Viktória*

és Ózsvári Béla, míg Rakonczay Zoltán Ignáth Imre és Biczó György munkáját kezdte irányítani.

A munkacsoport fejlődése látványos volt, melyre a külföldi tudományos közösség is felfigyelt. 2005-ben az Európai Pankréász Társaság az akkor 33 éves Hegyi Pétert választotta a társaság 2009. évi elnökének.

Az angliai (The Wellcome Trust) és magyar (GVOP, Országos Tudományos Kutatási Alap – OTKA) pályázati forrásból felépített és működtetett laboratóriumban első lépésben a munkacsoport kidolgozott egy korszerű új módszert, mellyel a korábbiakhoz képest lényegesen pontosabban lehet meghatározni a sejtek intracelluláris pH-ját. Ezt követően a pankréász vezetékesetek neurohumorális szabályozása közül a gátlóutakat vizsgálták. Immunhisztokémia segítségével kimutatták, hogy a substance P (SP) megtalálható a kis ductuszok mellett levő, úgynevezett periduktális idegekben, a nagyobb idegek megnyúlt sejtjeiben, valamint a vérerek legkülső rétegében a tengerimalacpankréaszban. Először sikerült kimutatni, hogy a SP neurokinin receptoron keresztül jelentősen gátolja a pankréász bikarbonátszekrécióját, melynek jelentősége lehet az emésztést követő szekréciós nedvek termelésének leállításában. A protein kináz C (PKC) aktivációján keresztül létrejövő gátlóhatás főként a lumenális oldalon levő anioncserélő transzporterén keresztül valósul meg.

Kísérleteink igazolták, hogy az L-arginin-indukálta akut pankreatitiszben aktiválódik a nukleáris faktor-kB (NF-kB) transzkripció faktor. A NF-kB aktiváció gátlása az antioxidáns és gyulladásgátló PDTC, illetve a metilprednizolon előkezeléssel jótékony hatású volt L-arginin-indukálta akut pankreatitiszben. Vizsgálataik szerint a metilprednizolon előkezelés nem befolyásolta a pancreaticus NF-kB DNS kötődését CCK-indukálta akut pankreatitiszben, de csökkentette a gyulladást és ezen keresztül a betegség kialakulását. A metilprednizolon jótékony hatását valószínűleg a NF-kB DNS-kötődése után fejti ki.

Az időszak néhány fontosabb közleménye:

- RAKONCZAY Z. JR., JÁRMAY K., KASZAKI J., MÁNDI Y., DUDA E., HEGYI P., BOROS I., LONOVICS J., TAKÁCS T.: NF-kappaB activation is detrimental in arginine-induced acute pancreatitis. *Free Radic. Biol. Med.* 34: 696–709. 2003.
- HEGYI P., RAKONCZAY Z. JR., GRAY M.A., ARGENT B.E.: Measurement of intracellular pH in pancreatic duct cells: a new method for calibrating the fluorescence data. *Pancreas* 28: 427–34. 2004.

- HEGYI P., RAKONCZAY Z. JR., TISZLAVICZ L., VARRÓ A., TÓTH A., RÁCZ G., VARGA G., GRAY M.A., ARGENT B.E.: Protein kinase C mediates the inhibitory effect of substance P on HCO₃⁻ secretion from guinea pig pancreatic ducts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 288: C1030–41. 2005.
- HEGYI P., RAKONCZAY Z. JR.: The inhibitory pathways of pancreatic ductal bicarbonate secretion. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39: 25–30. 2007.

2007–2014 nemzetközi vezető szerep kialakítása, fiatalok csatlakozása, transzlációs medicina elindítása

Lonovics Jánost 2007-ben Wittmann Tibor váltotta az intézetvezetői székben, aki elődjéhez hasonlóan teljes önállóságot biztosított a munkacsoport számára és minden kezdeményezésüket támogatta. Ebben az időszakban két MTA doktori értekezés (2011-ben *Hegyi Péter*, 2013-ban *Rakonczay Zoltán*), több, mint 10 PhD-védés (2008-ban Szabolcs Annamária, Ózsvári Béla és *Venglovecz Viktória*, 2010-ben Biczó György és Farkas Klaudia, 2011-ben Ignáth Imre, 2013-ban Pallagi Petra, Czepán Mátyás, Geisz Andrea és Schnúr Andrea, 2014-ben Judák Linda) történt. E mellett számos TDK- és PhD- hallgató kezdte meg tudományos pályafutását a munkacsoportban. Egy liverpooli tanulmányutat követően, a védett PhD-hallgatók közül a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet munkatársaként Venglovecz Viktória is csatlakozott a témavezetők közé.

A gyümölcsöző nemzetközi együttműködéseknek köszönhetően rendkívül sok külföldi tanulmányút valósulhatott meg. Hallgatók jutottak ki az angliai newcastle-i, liverpooli és manchesteri, illetve a bostoni, a rochesteri, a montreali, a UCSD, a UCLA, a harvardi és heidelbergi egyetemekre. Az amerikai egyetemekre való kijutásban az amerikai-magyar Rosztoczy Foundation posztgraduális ösztöndíjprogram nyújtott segítséget.

A tudományos sikerek egyre több nemzetközi és hazai pályázat és ösztöndíj elnyerését tették lehetővé. A csoportot a European Pancreatic Club, a DFG – MTA, a Royal Society – MTA és a Wellcome Trust is támogatta, némelyik több alkalommal. Ezek mellé olyan számos fontos hazai pályázatok és ösztöndíjak kapcsolódtak be, mint az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA), a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal (NKTH) és a Gazdasági Minisztérium által meghirdetett pályázatok, továbbá Posztdoktori Ösztöndíj, Bolyai János ösztöndíj, Szentágothai János Tapasztalt Kutatói Ösztöndíj. A legjelentősebb anyagi támogatásban megnyilvánuló elismerésre 2014-ben került sor, ekkor nyerte el ugyanis Hegyi Péter az MTA „Lendület”

pályázatát, mely 2014-től minkenképpen új alapokra helyezi a munkacsoport fejlődését.

Ezen időszakban, a korábbi élettani megfigyelésekre alapozva megvizsgálták a pankreász vezetéksejtek pankreátitiszben betöltött kórélettani szerepét *in vitro* és *in vivo* körülmények között. Az *in vitro* kísérleteik során a pankreátitiszben szerepet játszó etiológiai faktorok közül az epesavak [nem konjugált kenodezoxikólsav (KDK) és a konjugált glikokenodezoxikólsav (GKDK)], illetve a vírusok pankreász vezetéksejtekre gyakorolt hatását vizsgálták. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a nem konjugált epesavak kis dózisban (0,1 mM) stimulálják, nagy dózisban (1 mM) pedig gátolják a pankreász vezetéksejtek HCO_3^- szekrécióját. A konjugált epesavaknak nem volt hatása a HCO_3^- szekrécióra. Az epesavak dózisfüggően emelték a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -t. Fontos megemlíteni, hogy a KDK mind az oxidatív, mind a glikolitikus ATP képződést gátolta pankreász duktális epitél sejtekben. A kis dózisú KDK (szekréciót stimuláló) hatásában a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ emelkedésnek, míg a nagy dózisú KDK (szekréciót gátló) hatásában az $[\text{ATP}]_i$ csökkenésnek volt kulcsfontosságú szerepe. Hasonlóan a kis dózisú epesavak hatásához, a pseudorabies vírusfertőzés korai szakaszában a virulens vírus fokozta a pankreász vezetéksejtek HCO_3^- szekrécióját.

Az *in vivo* kísérletek során a munkacsoportnak először sikerült bizonyítania, hogy a Na^+/H^+ kicserélő szabályozó faktor-1 (NHERF-1) igen fontos szerepet játszik a cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor Cl^- csatorna (CFTR) apikális kihelyeződésében és stabilizálásában a duktális sejteken. Ezen keresztül befolyásolja a HCO_3^- és folyadékszekréció mértékét, aminek a csökkenése fontos lépés a súlyos akut hasnyálmirigy-gyulladás patomechanizmusában. Ez a felfedezés megnyithatja az utat a duktuszokra irányuló terápiás megközelítésre akut pankreátitiszben. A közlemény létrejöttében nagy szerepet vállalt a szegedi Farmakológiai és Farmakoterápiái, Mikrobiológiai, Sebészeti Műtéttani és Patológiai, valamint a budapesti Orvosvegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai intézetek, illetve a Medizinische Hochschule Hannover, a bostoni Tufts Medical Center Sebészeti Osztálya és a University of Newcastle. Klinikai kísérletekben először sikerült kimutatni a kifejezett intraduktális acidózist akut biliáris pankreátitiszben, amely idővel tovább romlik.

A fenti *in vivo* és *in vitro* kísérletek egyértelműen bizonyítják a HCO_3^- szekréció kórélettani jelentőségét. A pankreátitisz kezdeti szakaszában, a pankreász vezetéksejtek fokozott szekrécióval próbálják a toxikus anyagokat kimosni a pankreászból. Ha ez a védőmechanizmus nem elégséges és a toxikus anyagok nagy koncentrációban érik el a sejteket, akkor egy szekréciós stop alakul ki, ami jelentősen súlyosbíthatja a pankreátitisz lefolyását.

Fontos eredménye volt a munkacsoportnak a nagy áteresztőképességű Ca^{2+} -függő K^{+} csatorna patofiziológiai szerepének felfedezése vezetéksejtekben, melyet a rangos Gut folyóiratban publikáltak. Kiderítették, hogy a pankreász dukális sejtjei apikálisan expresszálják ezt a csatornát, ami elengedhetetlen szerepet játszik a bikarbonát kiválasztásban. Ezen csatornák szelektív aktivációjával stimulálható a szekréció. Epekőbetegség esetén a pankreászba bejutó epesavak blokkolhatják a csatorna aktiválódását, ami végül megálapozza a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulását. A kutatásban részt vett a szegedi Farmakológiai és Farmakoterápiai, valamint a Patológiai Intézet és a newcastle-i sejt és molekuláris tudományos intézet.

A laboratórium új akut pankreatitisz modellek kifejlesztésében is részt vett. Elsőként jellemezték az L-ornitin-, illetve az L-lizin-indukálta súlyos nekrotizáló akut pankreatitiszmodellt patkányban. A nagy dózisu bázikus aminosavak intraperitonealis injekciójával kiváltott pankreatitisz nem invazív, könnyen kivitelezhető és jól reprodukálható. A bázikus aminosavakkal kiváltott akut pankreatitiszben kimutatták a betegségre jellemző főbb elváltozásokat: a tripszinogén- és NF-kB aktivációt, a citokin szintézist, a HSP expressziót, az oxidatív stresszt és a laborparaméterek változását. A patológiai vizsgálat szintén igazolta az akut pankreatitisz jellegzetes szövettani eltéréseit (pl. interstitialis ödéma, gyulladásos sejtek beszűrődése és acinussejtek vacuolisatioja, nekrozisa, apoptosisa). Kimutatták, hogy az L-lizin kezelés a pankreász acináris mitokondriumok szelektív és korai funkcionális és morfológiai károsodását okozza. A mitokondriális károsodás megelőzte a pankreatikus tripszinogén- és NF-kB aktivációját. A számos hazai kollaboráció mellett a munkacsoport ezeket a komoly eredményeket a Los Angeles-i Veterans Affairs and University of California Los Angeles-szel együtt érte el.

Kimutatták, hogy a pankreatikus spermidin/spermin N-1 acetil transzferáz aktiváció és a következményes spermidin katabolizmus (más pankreatitiszmodellekhez hasonlóan) az L-ornitin- és az L-lizin-indukálta akut pankreatitiszben is kialakul. Ezek az elváltozások azonban relatíve késői események, ráadásul a stabil poliamin analóg metilspermidin adminisztráció sem elő-, sem utókezelésben nem volt hatásos az L-ornitin indukálta pankreatitisz kivédésére/súlyosságának csökkentésére. Megállapították, hogy az L-arginines pankreatitisz kezdeti időszakában (2. h) a szérum ornitin koncentráció nagyobb mértékben emelkedett az argininhez képest. Kísérleteik felvetették az argináz szerepét az L-arginin metabolizmusában, melyet egy irreverzibilis arginázgátló felhasználásával igazoltak. Az arginázgátló előkezelés csökkentette az L-arginin indukálta akut pankreatitisz súlyosságát.

Számos egyéb érdekes felfedezésben is szerepet játszott a munkacsoport. Megállapították, hogy a pankreász duktális sejtek elektrolit- és folyadékszekréciójának károsodása az acinus sejtek sérüléséhez vezet. Ezen a mechanizmuson keresztül a CFTR mutációi növelik a pankreátitisz kialakulásának kockázatát. A munkacsoport kimutatta, hogy a toxikus anyagok kis koncentrációban stimulálóan hatnak a hasnyálmirigy duktális sejtjeire, nagy koncentrációban azonban gátolják ezek szekrécióját. Ezen felfedezésekkel támasztották alá azt a hipotézist, mely szerint az akut pankreátitisz kialakulásában döntő fontosságú a nem megfelelő folyadék- és bikarbonát-kiválasztás, mely védő hatású olyan stresszek alkalmával, mint az epekő beékelődése vagy az alkohol abúzus. Amikor a pankreázt stressz éri, működésbe lépnek ezek a protektív mechanizmusok annak érdekében, hogy kimossák az esetleges toxikus ágenst vagy az idő előtt aktiválódó emésztőenzimeket, valamint hogy csökkentse az intraluminális pH-t, és visszaállítsák az acinus sejtek megfelelő membrántranszportját. Ha ezeken a duktális védőmechanizmusokon felülkerekednek a stresszorok, beindul az akut pankreátitisz soklépcsős folyamata. A kutatási eredményekből kirajzolódni látszik egy lehetséges új terápiás irányzat. Ennek értelmében az acinus és duktális sejtekbe ATP mesterséges bejuttatásával legalább részben helyreállnának a sejtek fiziológiai funkciói, ami az akut pankreátitisz korai fázisában jelentős javulást hozhatna.

Kísérleteikkel sikerült megállapítani, hogy a tripszin az apikális CFTR gátlásával csökkenti a pankreász duktális sejtjeinek bikarbonát szekrécióját. Először írták le azt is, hogy a hasnyálmirigy duktuszainak bikarbonát-szekréciója kiemelkedően fontos a tripszinogén autoaktivációjának megakadályozásában. Abban az esetben, ha a tripszin mégis megjelenne a duktuszokban (ami az akut pankreátitisz egyik legjellegzetesebb eseménye), a CFTR csatorna gátlódik, más ioncsatornákkal együtt tovább csökkentve ezzel a szekretált bikarbonát mennyiségét. Ez pedig az intraluminális pH csökkenéséhez vezet, valamint megnöveli a zimogének duktális transzportidejét, így fokozva a tripszinogén hasnyálmirigyen belüli autoaktivációját. Ennek az örögi körnek köszönhetően pedig az események sora végül gyulladás kialakulásába torlik. A csoport munkáját a Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet, a bostoni molekuláris és sejtbiológiai, a newcastle-i sejt és molekuláris tudományos intézet, illetve a németországi Greifswald orvosi egyeteme segítette.

A munkacsoport részt vett olyan nagy horderejű projektekben is, amelyben bizonyítást nyert, hogy karboxypeptidáz A1 különböző variánsai kapcsolatba hozhatók a krónikus pankreátitisz korai kezdetével. Ezen eredményeket a nagy presztízsű Nature Genetics közölte.

A munkacsoport nemcsak a pankreáskutatás területén, hanem más gasztrointesztinális sejtek vonatkozásában is maradandót alkotott. Kiterjedt vizsgálatokat végeztek a humán colon epitelsejtek iontranszportereinek karakterizálásában ép és kóros körülmények között. Kimutatták továbbá, hogy a Na^+/H^+ kicserélő (NHE) hozzájárul a humán gyomor miofibroblasztjainak migrációjához, és elengedhetetlenül fontos ezek proliferációjához. Leírtak több, az intracelluláris pH fenntartásához nélkülözhetetlen ionszoptornát a miofibroblasztokon, hozzájárulva ezzel a gyomor proliferatív megbetegedéseinek megértéséhez. Bebizonyították, hogy a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cserélő (NCX) döntő fontosságú szerepet tölt be a humán gyomor miofibroblasztok Ca^{2+} homeosztázisában, migrációjában és proliferációjában. A humán gasztrikus miofibroblastok nagy részében ugyanis az extracelluláris Ca^{2+} és Na^+ koncentrációtól függő Ca^{2+} oszcilláció figyelhető meg, ami a NCX blokkolásával gátolható. Ezek az NCX inhibitorok blokkolják mind a myofibroblastok bazális, mind pedig az Insulinlike Growth Faktor-II stimulált osztódását és vándorlást. Az eredmények fontossága abban rejlik, hogy NCX gátlókkal talán emberben is kivédhetőek lennének bizonyos hiperproliferációval járó gyomorbetegségek. A tanulmányok létrejöttében fontos szerep jutott a szegedi Sebészeti, Bőrgyógyászati, Farmakológiai és Farmakoterápiái, Patológiai, valamint a debreceni Élettani Intézeteknek; kollaborációs partnerek voltak még a rochesteri Farmakológiai és Élettani, és nem utolsósorban a liverpooli Élettani Intézetek.

Nagy megtiszteltetést és egyben felelősséget is jelentett a munkacsoportnak, amikor Hegyi Pétert megválasztották az Európai Hasnyálmirigy Társaság (EPC) vezetőjének (főtitkár). Ez egyben azzal is járt, hogy 2012 és 2017 között Szegedre költözött az EPC központja. Manapság komoly szintű klinikai munkák csak multicentrikusan képzelhetőek el, ezért 2011-ben Hegyi Péter kezdeményezésére megalakult a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (Hungarian Pancreatic Study Group – HPSG). A HPSG megalakulása óta több nemzetközi multicentrikus vizsgálatba is bekapcsolódott, melyekből rangos nemzetközi publikációk születtek. Megemlítené továbbá, hogy megtervezték az első saját transzlációs multicentrikus tanulmányaikat is.

A munkacsoport vitathatatlanul nagy eredménye az Országos Pankreász Regiszter megalapítása, amely nemzetközi viszonylatban is élen jár. Olyan korszerű szemlélet terjesztését hivatott elősegíteni, amely elengedhetetlen a kutatás és a klinikum szoros összekapcsolásához. A hasnyálmirigy-betegségek kialakulásának és lehetséges kezelési módszereinek megismeréséhez lényeges minél több ilyen korban szenvedő beteg kórtörténetét feltérképezni, kezelésüket egységesíteni és kórlefolysukat végigkövetni, ezeket az adatokat pedig minél több szakembernek hozzáférhetővé tenni. Ezeket a különösen

fontos integratív feladatokat látja el az Országos Pankreász Regiszter, melybe a megalakulás óta 16 intézményt és több mint 1000 beteget vontak be.

A munkacsoport kiemelkedő elismertségét fémjelzi, hogy az elmúlt 5 évben számos rangos hazai és nemzetközi konferencia megszervezését bonyolította le. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) 2012-től évente megrendezi nemzetközi konferenciáját, ahol a hasonló külföldi regiszterekkel dolgozó szakemberek és a HPSG tagjai magas színvonalon cserélhetik ki tapasztalataikat. Több száz hazai és külföldi orvost/kutatót vonzottak a városba azok a gasztroenterológiai és pankreatológiai konferenciák, amiket a munkacsoport Szegeden rendezett. 2009-ben a European Pancreatic Club (EPC) 41. találkozója és a United European Gastroenterology Federation (UEGF) Postgraduate Teaching Dayre került sor. 2011-ben megrendezésre került International Research Workshop on Acute Pancreatitis (IRWAP) konferencia, 2012-ben pedig a UEGF Basic Science Workshopja, amelyek ismét remek lehetőséget biztosítottak a hazai és nemzetközi kutatás integrációjára. A munkacsoport 2012-ben nagy fába vágta a fejszéjét, amikor elhatározták, hogy a magyar tudomány jövőjének és színvonalának biztosítása érdekében a kutatásra nyitott, tehetséges, középiskolás és egyetemista fiatalokat, az őket tanító elkötelezett oktatókat és a hazai és nemzetközi tudományos élet jelentős alakjait összekapcsolják egyetlen sokrétű program keretében. Ennek az együttműködésnek volt az első állomása a Szent-Györgyi Albert Nobel-díjának 75. évfordulója alkalmából tartott konferencia, ahol 9 Nobel-díjas tudós látogatott el szegedi középiskolákba, valamint a diákok is lehetőséget kaptak, hogy nagy közönség előtt előadásaikban bemutassák eddigi tudományos munkájukat. Ehhez a sorozathoz kapcsolódtak további jelentős események, mint a tehetséges diákok és Nobel-díjasok második és harmadik találkozója, 2013-ban és 2014-ben, 3 Nobel-díjas részvételével. A 2013-as Szent-Györgyi Ifjak, Diákok és Mentorok Találkozója pedig lehetőséget nyújtott a fiatalok számára, hogy a különböző kutatólaboratóriumokat meglátogathassák munka közben. A munkacsoport a jövőben hagyományt szeretne teremteni ebből az együttműködésből a tehetséges fiatalok példaértékű felkarolására.

Az időszak néhány fontosabb közleménye:

- VENGLOVECZ V., RAKONCZAY Z. JR., OZSVÁRI B., TAKÁCS T., LONOVICS J., VARRÓ A., GRAY M.A., ARGENT B.E., HEGYI P.: Effects of bile acids on pancreatic ductal bicarbonate secretion in guinea pig. *Gut*. 57: 1102–12. 2008.

- RAKONCZAY Z. JR., HEGYI P., TAKÁCS T., MCCARROLL J., SALUJA A.K.: The role of NF-kappaB activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*. 57: 259–67. 2008.
- PALLAGI P., VENGLOVECZ V., RAKONCZAY Z. JR., BORKA K., KOROMPAY A., ÓZSVÁRI B., JUDÁK L., SAHIN-TÓTH M., GEISZ A., SCHNÜR A., MALÉTH J., TAKÁCS T., GRAY M.A., ARGENT B.E., MAYERLE J., LERCH M.M., WITTMANN T., HEGYI P.: Trypsin reduces pancreatic ductal bicarbonate secretion by inhibiting CFTR Cl⁻ channels and luminal anion exchangers. *Gastroenterology* 141: 2228–2239.e6. 2011.
- PALLAGI P., BALLA Z., SINGH A.K., DÓSA S., IVÁNYI B., KUKOR Z., TÓTH A., RIEDERER B., LIU Y., ENGELHARDT R., JÁRMAY K., SZABÓ A., JANOVSKY A., PERIDES G., VENGLOVECZ V., MALÉTH J., WITTMANN T., TAKÁCS T., GRAY M.A., GÁCSEER A., HEGYI P., SEIDLER U., RAKONCZAY Z. JR.: The role of pancreatic ductal secretion in protection against acute pancreatitis in mice. *Crit. Care Med.* 42: e177–88. 2014.

2005–2014 a klinikai pankreatológia és endoszkópia fejlődése

Czakó László tudományos érdeklődése a klinikai pancreatológia, az emésztőszervi és különösen a biliopankreatikus betegségek endoszkópiája felé fordult, és az intézetvezető támogatásával 2005-től önálló munkacsoportot alapított. Úttörő módon közreműködött a Japánban elsajátított endoszkópos technikák hazai bevezetésében, rutinszerű alkalmazásában, tapasztalatairól több közleményben számolt be. Az új vizsgálmódszerek széles körű elsajátítását segítette a szervezésével 2011 óta évente megrendezésre kerülő, külföldi szakértők bevonásával megtartott Endoszkópos Ultrahangos Training (2. ábra) és a 2013-ban megrendezett Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Vándorgyűlése. Kidolgozták az endoszkópos ultrahang licencképzés, továbbképzés, licencvizsga feltételrendszerét.

Klinikai vizsgálataik során kimutatták, hogy lapos gyomor polypusok esetén a felszíni mintavétel nem teljesen reprezentatív a teljes polypra vonatkozóan, s ezért nem ad biztos elkülönítési lehetőséget a malignus és benignus polypok között. A felszíni mintavétel benignus volta ellenére a polyp belseje rosszindulatú góccokat tartalmazhat, még gyulladásos eredet esetén is. Mindezek miatt minden 5 mm-nél nagyobb polypus egy darabban történő endoszkópos eltávolítása javasolt, mely lehetővé teszi a pontos szövettani diagnózis felállítását, s terápiás megoldás is egyben.

A hasnyálmirigy-gyulladást tanulmányozó klinikai vizsgálatainkban igazolták, hogy a magas vérszír szint következtében kialakult heveny pancreatitis esetén a szérum amiláz aktivitás az esetek jelentős részében nem vagy csak minimálisan emelkedett, mely nehézséget okoz a kórkép diagnózisában. A súlyos prognózis, a pankreász nekrozis, a szepszis és a komplikációk előfordulása gyakoribb volt, a kórházi ápolás ideje hosszabb volt a magas vérszír szint következtében kialakult heveny hasnyálmirigy-gyulladás esetén, mint az egyéb etiológiájú pankreatitisz során, ami a kórkép súlyosabb lefolyását mutatja.

A klinika hagyományait követve a betegellátás kapcsán tett megfigyeléseikre állatkísérletes vizsgálatok során igyekeztek magyarázatot találni. Kimutatták, hogy a zsírdús diétával kiváltott hiperlipidémia az enyhe hasnyálmirigy-gyulladás lefolyását nem befolyásolta, de az elhalással járó pankreatitisz hiperlipidémia esetén súlyosabb lefolyású volt. A pankreatitisz kialakulásában szerepet játszó gyulladásos mediátorok közül a hiperlipidémia csökkentette az endogén gyökfogók és a konstitutív nitrogén-monoxid-szintáz aktivitását, indukálható nitrogén-monoxid-szintáz és NF- κ B aktivációt eredményez, és fokozta a peroxinitrit képződést a patkánypankreászban, amely változások felelősek lehetnek az elhalással járó heveny hasnyálmirigy-gyulladás hiperlipidémiában észlelt súlyosbodásáért.

A hasnyálmirigy enzimszекреció szabályozásának vizsgálata során humán vizsgálatokban igazolták, hogy az adott tesztétel intrajejunális bejuttatása stimulálja a pankreász enzimszекреciót. A pankreász enzimszекреció ezen „jejunális” fázisa kolinerg és peptiderg szabályozás alatt áll. Az intrajejunálisan adott tesztétel szignifikánsan alacsonyabb enzimszекреciót eredményez, mint a gyomorba bejuttatott. Ezért a kisebb mértékű és elhúzódó CCK-fel szabadulás a felelős.

Az utóbbi években a figyelem előterébe került és eddig magyar betegekben nem dokumentált kórkép, az autoimmun pankreatitisz magyarországi epidemiológiáját tanulmányozták. Multicentrikus vizsgálatokban igazolták, hogy az autoimmun pankreatitisz 2-es típusa gyakori a magyar betegek között, fiatalabb korban és nőknél gyakrabban jelentkezik, mint az 1-es típus, és gyakran társul gyulladásos vastagbél betegséggel. A kórkép diagnózisában használatos specifikus marker az immunglobulin G4-gyel kapcsolatban megállapították, hogy a szérum IgG4 szisztémás autoimmun betegségekben emelkedett lehet, ez azonban autoimmun pankreatitiszre nem diagnosztikus. Szérum IgG4-meghatározás nem alkalmas az IgG4-asszociált betegség és más szisztémás autoimmun betegség egymástól való elkülönítésére.

Beszámoltak az autoimmun pankreatitisz kezelésében alkalmazott szteroid terápia során a pankreász morfológiájában és funkciójában is megnyilvánuló

gyógyulásról. Demonstrálták, hogy a szteroidra bekövetkező terápiás válasz kimagaslóan magas mind az 1-es, mind a 2-es típusú autoimmun pankreatitiszben. Szteroid elhagyásakor a relapszus gyakori az 1-es típusú autoimmun pankreatitisz esetén, különösen a proximális epeutak érintettségekor. A relapszus során típusosan a pankreatobiliáris rendszer érintett. A pankréaszvezeték-kövesség nem gyakori, de gyakrabban jelentkezik olyan betegekben, akiknek legalább egyszer volt relapszusuk. A malignus daganatok előfordulása autoimmun pankreatitiszben ritka.

Multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták idült hasnyálmirigy-gyulladás során alkalmazott enzimpótló kezelés hatékonyságát. Kimutatták, hogy az egyénre szabott pankréasz enzimpótló kezelés nemcsak a zsírszékelés és a fájdalom mértékét csökkentette idült pankreatitiszes betegekben, hanem szignifikánsan javította a betegség számos egyéb tünetét és az életminőséget mind a kezeletlen, mind a korábban inadekvát enzimpótló kezelést kapó betegekben. Igazolták, hogy az European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ kérdőíve – két további kérdéssel kiegészítve – alkalmas, megbízható és hasznos módszer a krónikus pankreatitiszes betegek életminőségének tanulmányozásához. Randomizált, placebo kontrollált, kettős vak vizsgálatban kimutatták, hogy a nagy dózisú pancreatin készítmény hatásos és biztonságos a pankréasz műtétet követően kialakult exokrin pankréaszelégtelenség kezelésében.

A tanulmányokban Magyarországról az Állami Egészségügyi Központ, a Szent Imre Kórház, a kecskeméti Megyei Kórház, az Országos Onkológiai Intézet, a Markusovszky Kórház gasztroenterológiai osztályai és a SOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika vett részt.

Egyáltalán nem tanulmányozott területe a diabetológiának az idült hasnyálmirigy-gyulladás következtében kialakult cukorbetegség, mely kórkép nem elhanyagolható gyakoriságú. Vizsgálataikban megállapították, hogy az orális antidiabetikus kezelés pancreatogen diabetesben korán elégtelenné válik. Hosszú távon a legmegfelelőbb cukoranyagcsere-kontroll a napjában többször adott inzulinnal történő kezelés mellett érhető el, anélkül, hogy súlyosabb hipoglikémiától tartani kellene.

Multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálataik vannak folyamatban, melyek az egyes diagnosztikus endoszkópos vizsgálatok hatékonyságát, illetve a pankreatogén diabetes kezelésének lehetőségeit kívánják vizsgálni.

A fent részletezett tudományos eredmények alapját képezték kettő, a klinikai munka mellett íródott PhD-nek (dr. Szalóki Tibor és dr. Terzin Viktória) és egy MTA doktori értekezésnek (dr. Czákó László, A pancreas gyulladásos betegségei: a patomechanizmustól a terápiáig), mely utóbbi megvédésére 2014

őszén kerül sor. Több pályázat (Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok, Egészségügyi Tudományos Tanács) és ösztöndíj (Matsumae Foundation, Japanese Council for Medical Training, European Pancreatic Club, Posztdoktori Ösztöndíj, Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János és Békésy György ösztöndíjai, Szegedi Tudományegyetem Tehetségpont, Sófi, Dr. Szirmai Endre és Szent-Györgyi Albert ösztöndíjak) támogatta kutatómunkánkat.

Néhány fontosabb közlemény:

- SZALÓKI T., TÓTH V., TISZLAVICZ L., CZAKÓ L.: Flat gastric polyps: the results of forceps biopsy and of endoscopic mucosal resection, and the long-term follow-up. *Scand. J. Gastroenterol.* 41: 1105–9. 2006.
- CZAKÓ L., SZABOLCS A., VAJDA A., CSÁTI S., VENGLOVECZ V., RAKONCZAY Z. JR., HEGYI P., TISZLAVICZ L., CSONT T., PÓSA A., BERKÓ A., VARGA C., VARGA I.S., BOROS I., LONOVICS J.: Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet aggravates necrotizing pancreatitis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 572: 74–81. 2007.
- CZAKÓ L., HEGYI P., RAKONCZAY Z., WITTMANN T., OTSUKI M.: Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and its clinical relevance. *Pancreatology* 9: 351–9. 2009.
- CZAKÓ L., GYÖKERES T., TOPA L., SAHIN P., TAKÁCS T., DUBRAVCSIK ZS., SZEPES A., PAP A., FÖLDESI I., TERZIN V., TISZLAVICZ L., WITTMANN T.: Autoimmune pancreatitis in Hungary. A Multicenter Nationwide Study. *Pancreatology* 11: 261–267. 2011.
- TERZIN V., TAKÁCS R., LENGYEL CS., VÁRKONYI T., WITTMANN T., PÁLINKÁS A., CZAKÓ L.: Improved glycemic control in pancreatic diabetes through intensive insulin therapy. *Pancreatology* 12: 100–103. 2012.

Tápcsatornai motilitási és neurogastroenterológiai kutatások

Tápcsatornai motilitási zavarainak és funkcionális kórképeinek vizsgálata és kutatása felé az 1980-as évek második felében fordult a világ vezető gastroenterológiai centrumainak érdeklődése. A tápcsatorna- motilitás vizsgálatában új, a motoros és a myoelektromos tevékenységet nagy érzékenységgel és pontossággal analizáló humán és kísérletes vizsgálómódszerek jelentek meg. Ezek az új módszerek tették lehetővé a tápcsatornai motilitási zavarok, az ide sorolt kórképek patofiziológiai alapjainak megismerését, új klinikai diagnosztikai módszerek kifejlesztését. A probléma fontosságát és a nemzetközi trendeket korán felismerve az I. Belgyógyászati Klinika irányítását 1991-ben átvevő Lonovics János 1992-ben bízta meg a témában addigra már nemzetközileg is elismert tapasztalattal rendelkező Wittmann Tibort (későbbi utódját) a klinika Tápcsatorna Motilitási Munkacsoportjának megalakításával.

Wittmann Tibor 1982–84-es strasbourgi tanulmányútja során kapcsolódott be a klinikai és kísérletes motilitási vizsgálatokba a Grenier professzor vezette Sebészeti Klinikán és az INSERM U. 61 intézetében. A tanulmányút során végzett vizsgálatai tárták fel a tápcsatornai simaizom és idegi reguláció adaptív változásainak lényegét, a myoelektromos tevékenység változásait különböző típusú bélműtétek után. Ezek az eredmények és közlemények képezték az 1987-ben megvédett MTA kandidátusi értekezés lényegét. Ebben az időben indul el a strasbourgi intézetben egy olyan vékonybélkapszula fejlesztése, mely alkalmas volt a vékonybél különböző szakaszaiba vizsgálati szert juttatni, vagy bélnedvet aspirálni távvezérlés útján. A későbbi tanulmányutak során, gyakorlatilag 1990-es hazatéréseig, Wittmann Tibor részt vett ezen vékonybélkapszula klinikai tesztelésében. A Strasbourgban kifejlesztett telemetrikus kapszula a mai modern kapszulás endoscopos vizsgálatok egyik technikai elődjének tartható.

A Strasbourgban végzett kísérletes és a klinikai vizsgálatok további lényeges területe a funkcionális tápcsatornabetegségek, ezen belül az irritabilis bél szindróma (IBS) patofiziológiai alapjainak tisztázása volt. A vastagbél motilitási zavarok jellegzetességeinek tisztázása új és értékes eredményeket jelentettek.

A munkacsoport megalakításával egyidejűleg Wittmann Tibor 1992-ben létrehozta a klinika Tápcsatorna Motilitási Laboratóriumát, mely működésének immár több mint két évtizede alatt regionális központi szerepén messze

túlnöve országos és nemzetközi szereppel rendelkező laboratóriummá nőtte ki magát. Hazánkban jelenleg egyedül itt áll rendelkezésre a tápcsatornamotilitás klinikai vizsgálómódszereinek és műszereinek teljes tárháza.

A munkacsoport tagjai közül tudományos (PhD) minősítést szereztek 1992–2014 között: *Rosztóczy András, Róka Richárd, Izbéki Ferenc, Gecse Krisztina, Annaházi Anita*. A munkacsoport további tagjai: *Inczeffi Orsolya, Nagy Rea, Bálint Lenke, Laczkó Dorottya, Fehér Attila, Tóthné Vadászi Klára*.

A csoport kutatómunkája három fő témakörbe rendezhető: (1) a gastro-oesophagealis reflux betegség (GORB) és szövődményeinek vizsgálata, (2) az irritábilis bél szindróma (IBS) pathofiziológiai hátterének, sajátosságainak és terápiájának kutatása, valamint (3) az enterális idegrendszer károsodásával járó kórképek tanulmányozása.

1. A *gastrooesophagealis reflux betegség* (GORB) a modern gasztroenterológia egyik legintenzívebben vizsgált és kutatott kórképe. Bár az esetek túlnyomó részét az egyszerű, szövődménymentes formák jelentik, mind oesophagealis (kb. 5%) mind extraoesophagealis, azaz nyelőcsövön kívüli (kb. 15–20%) szövődményei előfordulnak. Utóbbiak felső és alsó légúti, kardiális, szájüregi szövődményekben, illetve alvászavarokban nyilvánulhatnak meg, és jelenlétük esetén nem ritka a típusos tünetek hiánya, ezért felismerésük nem könnyű feladat. Kialakulásukat részben a gastrooesophagealis reflux direkt hatásával, részben pedig közvetett módon, reflexívek jelenlétével magyarázzák. Nem ismert pontosan e kórformák prevalenciája, hiányosak a patogenezisükre vonatkozó adatok, és nem tisztázott a reflux betegségben hagyományosan alkalmazott diagnosztikus eljárások értéke sem.

A gastrooesophagealis reflux által reflexes úton kiváltott kardiális tünetek közül a legfontosabb az úgynevezett „linked-angina”, amikor a nyelőcsövet érő gyomorsav reflexes úton – oesophago-cardialis reflex révén – koronária spazmust vált ki, mely szélsőséges esetben heveny szívizominfarktus kialakulásához is vezethet. A reflex vizsgálatára egy új módszert, a nyelőcső savperfúziós tesztjével kombinált transoesophagealis echokardiográfiás koronária-véráramlás mérést fejlesztett ki és alkalmaz a II. sz. Belgyógyászati Klinika kardiológusaival együttműködésben a munkacsoport. Az oesophago-cardialis reflex gyakrabban fordul elő koronária spazmosus betegekben anatómiailag ép és károsodott érrendszer esetén egyaránt. Az új vizsgálómódszer alapvető értékű a savas reflux indukálta koronária spazmus kimutatásában, s ez a reflex a savszekréciógátló protonpumpa bénító (PPI) adásával kivédhető. Ezen eredményekből értékes közlemények születtek.

A GORB légúti szövődményeinek kiváltásában a fentihez hasonló reflex-mechanizmus mellett a magas, a garatot elérő refluxnak, illetve a következőben kialakuló mikroaspirációknak is szerepet tulajdonítanak. Az asztma és a GORB összefüggéseinek további vizsgálatához kifejlesztettük a nyelőcső savperfúziós teszttel (Bernstein-teszt) kombinált metacholin terheléses vizsgálatot, melynek segítségével vizsgálható az oesophago-bronchiális reflex jelenléte. Ez a reflex a vizsgált asztmás betegek felében, a magas reflux a betegek mintegy 30%-ában mutatható ki, ráadásul igen gyakran együttesen vannak jelen. A reflex pozitívokban ezúttal is kifejezettebbnek bizonyult a disztális nyelőcső savexpozíciója. Ezzel a vizsgálómódszerrel egy új klinikai diagnosztikus lehetőséget adtunk a pulmonológus és a gasztroenterológus kezébe, a módszer új, bizonyító értékű és mással nem helyettesíthető. Az eredményekből több közlemény, könyvrészlet, hazai és nemzetközi előadás, ill. PhD-tézis született (*Rosztóczy András* 2009.).

A GORB nyelőcsövet érintő szövődményei között a Barrett-nyelőcső speciális helyet foglal el. A nyelőcső többrétegű laphámborítását ugyanis ezekben a betegekben hengerhámmetaplázia foglalja el, mely hosszú távon malignus transzformáción mehet keresztül, azaz mirigyhámsejtes rákká (adenokarcinóma) alakulhat, precancerosissnak számít. Ennek vizsgálatára hozta létre a munkacsoport 2004-ben a régió gasztroenterológiai sebészeti és patológiai centrumait összefogva az I. sz. Belgyógyászati Klinika, a Sebészeti Klinika, a Patológiai Intézet témában dolgozó munkacsoportjainak vezetésével a Délmagyarországi Barrett Munkacsoportot, mellyel később csatlakoztunk az európai Barrett-regiszterhez.

A munkacsoport igazolta, hogy a metaplasztikus hám morfológiai vizsgálata nagyfokú variabilitást mutat. Az általánosan ismert gasztrikus (cardia, illetve fundus típusú metaplázia) és specializált intesztinális metaplázián kívül fokálisan egyéb hámtípusok, például pankréász acináris és dukális metaplázia, sőt nem ritkán ciliált metaplázia (normál körülmények közt a légutakban előforduló hám) jelenléte is bizonyítható. Mindezek alapján a munkacsoport új hipotézist fogalmazott meg, miszerint a metaplázia kialakulása egy adaptív folyamat következménye lehet, amiben a nyelőcső superficialis mucus mirigyei (ún. Schaffer-mirigyek) játszanak kulcsszerepet. Ezek a nyelőcsőben jelen levő milióhöz próbálnak minél jobban megfelelő hámsejttípust létrehozni. Szintén fókálitást igazoltak a vizsgálatok a diszpláziás jelenségekre vonatkozóan. Eszerint adott időben, egyidejűleg egymás mellett jelen lehet a diszplázia mentes hám, az enyhe diszplázia, a súlyos diszplázia, sőt az invazív karcinóma is. E morfológiai eltérések funkcionális hátterét vizsgálva a munkacsoport bizonyította, hogy

a gasztrikus metapláziákhoz képest specializált intesztinális metaplázia jelenléte esetén súlyosabb fokú a nyelőcsövet érő savas és epés reflux, mint az a refluxbetegekben általában tapasztalható, a dominálón posztprandialis megjelenéstől eltérően főleg éjszaka jelentkezik. Mindezek az eltérések sokkal kifejezettebbek a súlyosabb klinikai képet jelentő szövettani stádiumokban. A munkacsoport patogenetikai alapok jelentős tisztázása mellett a Barrett-nyelőcső esetén a carcinoma-prevenció gyógyszeres és sebészi lehetőségeit prospektív tanulmányban vizsgálja. Az eddigi eredmények igazolják az antireflux műtét preventív szerepét, s az emelt dózisu PPI is csökkenteni látszik a carcinoma-rizikót.

A GORB terápiáját illetően munkacsoportunk vezető szerepet játszott a ma is érvényes hazai ajánlások kidolgozásában, melyeket a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 2002-ben és 2004-ben tartott konszenzus konferenciáin tárgyalt és fogadott el.

A kapcsolódó legfontosabb közlemények:

- WITTMANN T., ROSZTÓCZY A., FEHÉR A., JÁRMAY K., OLÁH T., SZENDRÉNYI V., KISS I.: A gastrooesophagealis reflux betegség gyógyszeres kezeléséről (prospektív kontrollált klinikai vizsgálat). *Orvosi Hetilap* 139: 1077–1083. 1998.
- ROSZTÓCZY A., VASS A., IZBÉKI F., KURUCSAI G., RÓKA R., HORVÁTH T., LONOVICS J., FORSTER T., WITTMANN T.: Savas gastrooesophagealis reflux által provokált coronariaspasmus kórképe. *Magyar Belorvosi Archivum* 61: 203–206. 2006.
- ROSZTÓCZY A., VASS A., IZBÉKI F., NEMES A., RUDAS L., CSANÁDY M., LONOVICS J., FORSTER T., WITTMANN T.: The evaluation of gastro-oesophageal reflux and oesophagocardiac reflex in patients with angina-like chest pain following cardiologic investigations. *International Journal of Cardiology* 118(1): 62–68. 2007.
- RÓKA R., ROSZTÓCZY A., IZBÉKI F., TAYBANI Z., KISS I., LONOVICS J., WITTMANN T.: Prevalence of respiratory symptoms and diseases associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 71(2): 92–96. 2005.
- ROSZTÓCZY A., MAKK L., IZBÉKI F., RÓKA R., SOMFAY A., WITTMANN T.: Asthma and gastroesophageal reflux: Clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. *Digestion* 77(3–4): 218–224. 2008.

- NÉMETH I.B., ROSZTÓCZY A., IZBÉKI F., RÓKA R., GECSE K., SÜKÖSD F., NYÁRI T., WITTMANN T., TISZLAVICZ L.: A renewed insight into Barrett's esophagus: comparative histopathological analysis of esophageal columnar metaplasia. *Diseases of the Esophagus* 25(5): 395–402. 2012.
- ROSZTÓCZY A., IZBÉKI F., RÓKA R., NÉMETH I., GECSE K., VADÁSZI K., KÁDÁR J., VETRÓ E., TISZLAVICZ L., WITTMANN T.: The Evaluation of Oesophageal Function in Patients with Different Types of Oesophageal Metaplasia. *Digestion* 84(4): 273–280. 2011.
- SIMONKA ZS., PASZT A., ÁBRAHÁM SZ., PIELER J., TAJTI J., TISZLAVICZ L., NÉMETH I., IZBÉKI F., ROSZTÓCZY A., WITTMANN T., RÁROSI F., LÁZÁR GY.: The effects of laparoscopic Nissen fundoplication on Barrett's esophagus: long-term results. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 47(1): 13–21. 2012.

2. A tápcsatornai motilitási munkacsoport második fontos kutatási területe az *irritabilis bél szindróma* (IBS). Ez a funkcionális tápcsatornai betegségek csoportjába tartozó kórkép, melynek vezető tünetei a hasi fájdalom, diszkomfort és a székürítés zavarai. A kórkép prevalenciája magas, tüneteinek jelenléte a háziorvosi és gasztroenterológiai szakvizsgálatok leggyakoribb okát képezik. Kialakulásában a vastagbél motilitási zavara, a nyálkahártya mikroinflammációja, a kóros neuromuszkuláris transzmisszió, a tápcsatorna hiperszenzitivitása és a viscerális fájdalom fokozott agykérgi percepciója egyaránt szerepet játszik. Munkacsoportunk a franciaországi Toulouse-ban működő, prof. *Lionel Bueno* által vezetett, Unité de Neurogastroenterologie et de Nutrition munkatársaival 2000-ben megkezdett együttműködése kapcsán eddig 5 fiatal munkatársunk (Rosztóczy András, Róka Richárd, Gecse Krisztina, Annaházi Anita, Inczeffi Orsolya) vehetett részt 1–2 éves tanulmányúton a toulouse-i intézetben. Az elvégzett állatkísérletes vizsgálatok és azok klinikai adaptációja a kórkép patomechanizmusának számos új elemét derítették fel. Bizonyítást nyert a korai életesemények (pl. anya szeparációja) jelentősége felnőttkori viscerális hiperszenzitivitás kialakulásában. Szintén alapvetően új ismeretet jelent a bélben jelen levő lumenális proteázok kórélettani szerepének felismerése is, melyek az enterociták proteáz aktivált receptorain (PAR) fejtik ki hatásukat.

A hasmenés predomináns IBS-es betegek (IBS-D) székletében a szerin-proteáz-aktivitás bizonyult jelentősen emelkedettnek, melyhez hasonló eltérés figyelhető meg colitis ulcerosus betegek székletmintáiban is. A differenciálás lehetőségét a széklet Cathepsin G, illetve Metalloproteináz 9 aktivitásának vizsgálata jelenti, mely a CU betegek székletmintáiban emelkedett, IBS-D esetében

nem. A székrekedés predomináns (IBS-C) formában a szerin proteázok nem mutatnak eltérést a kontrollcsoporthoz képest. Ezzel szemben a kollaboráció igazolta a cisztein-proteázok szintjének emelkedését, mely a betegekben pozitívan korrelált a hasi fájdalom súlyosságával. A vizszerális hiperszenzitivitás kialakulásához vezető folyamat fontos eleme a bél permeabilitásának megváltozása. Ez minden általunk vizsgált esetben (anya szeparációs modell, IBS-D, illetve IBS-C modell) igazolható volt. Ebben a tekintetben az enterocyták közti tight junction proteinek közül IBS-D esetén a ZO1, míg IBS-C-ben az occludin bír fontos szereppel. Ezen munkákból értékes, magas IF-ú közlemények, s PhD-tézisek születtek (Róka Richárd 2009, Gecse Krisztina 2012, Annaházi Anita 2013), s folyamatban van Inczeffi Orsolya téziseinek összeállítása.

A kapcsolódó legfontosabb közlemények:

- RÓKA R., DEMAUDE J., CENAC N., FERRIER L., SALVADOR-CARTIER C., GARCIA-VILLAR R., FIORAMONTI J., BUENO L.: Colonic luminal proteases activate colonocyte proteinase-activated receptor-2 and regulate paracellular permeability in mice. *Neurogastroenterology and Motility* 19: 57–65. 2007.
- RÓKA R., AIT-BELGNAUI A., SALVADOR-CARTIER C., GARCIA-VILLAR R., FIORAMONTI J., EUTAMENE H., BUENO L.: Dexamethasone prevents visceral hyperalgesia but not colonic permeability increase induced by luminal protease-activated receptor-2 agonist in rats. *Gut* 56(8): 1072–1078. 2007.
- RÓKA R., ROSZTÓCZY A., LEVEQUE M., IZBÉKI F., NAGY F., MOLNÁR T., LONOVICS J., GARCIA-VILLAR R., FIORAMONTI J., WITTMANN T., BUENO L.: A pilot study of fecal serine-protease activity: A pathophysiologic factor in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5(5): 550–555. 2007.
- ANNAHÁZI A., GECSE K., DABEK M., AIT-BELGNAOUI A., ROSZTÓCZY A., RÓKA R., MOLNÁR T., THEODOROU V., WITTMANN T., BUENO L., EUTAMENE H.: Fecal proteases from diarrheic-IBS and ulcerative colitis patients exert opposite effect on visceral sensitivity in mice. *Pain* 144(1–2): 209–217. 2009.
- DABEK M., FERRIER L., ANNAHÁZI A., BEZIRARD V., POLIZZI A., CARTIER C., LEVEQUE M., RÓKA R., WITTMANN T., THEODOROU V., BUENO L.: Intracolonic Infusion of Fecal Supernatants from Ulcerative Colitis Patients Triggers Altered Permeability and Inflammation in Mice:

Role of Cathepsin G and Protease-activated Receptor-4. *Inflammatory Bowel Diseases* 17(6): 1409–1414. 2011.

- ANNAHÁZI A., DABEK M., GECSE K., SALVADOR-CARTIER C., POLIZZI A., ROSZTÓCZY A., RÓKA R., THEODOROU V., WITTMANN T., BUENO L., EUTAMENE H.: Proteinase-activated receptor-4 evoked colorectal analgesia in mice: an endogenously activated feed-back loop in visceral inflammatory pain. *Neurogastroenterology and Motility* 24(1): 76–85. 2012.
- ANNAHÁZI A., FERRIER L., BEZIRARD V., LEVEQUE M., EUTAMENE H., AIT-BELGNAOUI A., COEFFIER M., DUCROTTE P., RÓKA R., INCZEFI O., GECSE K., ROSZTÓCZY A., MOLNÁR T., RINGEL-KULKA T., RINGEL Y., PICHE T., THEODOROU V., WITTMANN T., BUENO L.: Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *American Journal of Gastroenterology* 108(8): 1322–1331. 2013.
- ANNAHÁZI A., MOLNÁR T., FARKAS K., ROSZTÓCZY A., IZBÉKI F., GECSE K., INCZEFI O., NAGY F., FÖLDESI I., SZÜCS M., DABEK M., FERRIER L., THEODOROU V., BUENO L., WITTMANN T., RÓKA R.: Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 19(2): 316–320. 2013.

3. A tápcsatornai motilitási munkacsoport kutatásainak harmadik nagy témakörét az **enteralis idegrendszer** (ENS) érintő kórállapotok jelentik. E munkákat kutatócsoportunk egyetemünk hasonló témában dolgozó, prof. Fekete Éva által vezetett másik munkacsoportjával, illetve az Egyesült Államokban a Mayo klinikán működő, prof. Ördög Tamás által vezetett laboratóriummal kooperációban végezte. Munkatársaink részére az amerikai kutatásokhoz a magyar–amerikai posztdoktorális tudományos együttműködések segítő Rosztoczy Foundation nyújtott anyagi támogatást. Vizsgálataink kiterjedtek az alkohol akut és krónikus hatásának, illetve a diabetesben kialakuló enterális idegrendszeri változások tanulmányozására.

Az enteralis és a központi idegrendszer összehangolt működése elengedhetetlen a fiziológiás tápcsatorna-motilitás fenntartásához. A simaizomsejtek mechanikus munkáját a központi, az autonóm és az enterális idegrendszeri afferens és efferens folyamatai, reflexei, a neuroendokrin hatások szabályozzák és rendezik sztereotipizált motoros mintázatokká. A ritmusos kontraktilis aktivitás primer elektromos ritmusgenerátoraiként működő Cajal-féle inters-

tialis sejtek kétirányú interfészt képeznek az enterális idegek és a simaizom-sejtek között. Az egyes elemek jól meghatározott, de egymással átfedő funkciói komplex és redundáns szabályozása révén biztosítják az életfontos gasztrointesztinális motilitás fennmaradását. Ebben a témakörben a munkacsoport transzlációs klinikai vizsgálata a gasztrointesztinális motilitás fenntartásában és szabályozásában kulcsszerepet játszó elemek különböző kórokok – az alkoholtoxikus hatása, a cukorbetegség, az öregedéssel járó funkciócsökkenések – következtében kialakuló károsodásainak és azok szövődményeinek a patomechanizmusának a tisztázására irányultak.

A vizsgált kórállapotokban az ENS károsodás talaján kialakuló motilitászavarra a diszpepsiára hasonlító klinikai tünetek hívhatják fel a figyelmet. Ezek gyakoribb előfordulását mind az alkohol krónikus hatása, mind a hosszan fennálló diabetes esetén megfigyeltük. Diabetes esetén igazoltuk továbbá, hogy a tápcsatorna különböző szakaszai általában nem izoláltan, hanem szimultán módon érintettek a motilitási zavar által.

Az alkohol gasztrointesztinális motilitásra gyakorolt hatásait állatmodellekben tanulmányozva a munkacsoport igazolta, hogy az akut alkoholbevitel gátolja a gyomorürülést és a vékonybéltranszítot, mely folyamatban a kapszacin-szenzitív vagális afferens idegi és CCK-A receptoron keresztül érvényesülő hormonális mechanizmusok játszanak szerepet. Ezen munkák eredményeként védte meg PhD-tézisét és nyerte el a fokozatot *Izbéki Ferenc* (2003). A krónikus alkoholkezelt állatokban ezzel szemben fokozódik a gyomorürülés és a vékonybéltranszít, melyben a nitreg neuronok számának, valamint az nNOS aktivitásnak a különböző mértékű csökkenése játszhat szerepet. A diabeteses állatmodellben gyorsult vékonybél, és distalis vastagbéltranszítot állapítottak meg, amelyet a vékony- és vastagbél különböző szakaszaiban az enterális idegsejtek- valamint a nitreg neuronok eltérő mértékű pusztulása kísért. Korai inzulinkezeléssel úgy a motilitáseltérés, mint az enterális idegsejtek pusztulása kivédhető volt. A humán öregedés modelljeként ismert Klotho-egérben – amelyben az öregedés ellenes Klotho fehérje expressziója a kódoló gén homozigóta hypomorph mutációja miatt súlyosan károsodott – vizsgálták a gyomorban a Cajal-sejtek, az enterális neuronok és simaizomsejtek öregedéssel kapcsolatos működési zavarait és azok mechanizmusát. Ezeket a munkákat *Izbéki Ferenc* a Mayo-klinikán *Ördög Tamás* munkacsoportjában ösztöndíjasként végezte.

A kapcsolódó legfontosabb közlemények:

- FERENC IZBÉKI, TIBOR WITTMANN, TAMÁS T. VÁRKONYI PÉTER LÉGRÁDY, JÁNOS LONOVICS: Impaired accommodation of proximal stomach in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 37: 1403–1410. 2002.
- IZBÉKI FERENC, WITTMANN TIBOR, CSÁTI SÁNDOR, LONOVICS JÁNOS: Opposite effects of acute and chronic administration of alcohol on gastric emptying and small bowel transit in rat. *Alcohol and Alcoholism* 36: 304–308. 2001.
- IZBÉKI FERENC, WITTMANN TIBOR, JANCsó GÁBOR, CSÁTI SÁNDOR, LONOVICS JÁNOS: Inhibition of gastric emptying and small intestinal transit by ethanol is mediated by capsaicin-sensitive afferent nerves. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 365: 17–21. 2002.
- IZBÉKI FERENC, WITTMANN TIBOR, CSÁTI SÁNDOR, LONOVICS JÁNOS: The mechanisms of the inhibitory effect of ethanol on gastric emptying involve type A CCK receptors. *Regulatory Peptides* 117: 101–105. 2004.
- KRECSMARIK MÓNKA, IZBÉKI FERENC, BAGYÁNSZKI MÁRIA, LINKE NIKOLETT, BÓDI NIKOLETT, KASZAKI JÓZSEF, KATAROVA ZÓJA, SZABÓ ÁRON, FEKETE ÉVA, WITTMANN TIBOR: Chronic ethanol exposure impairs neuronal nitric oxide synthase in the rat intestine. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 30: 1–7. 2006.
- IZBÉKI FERENC, WITTMANN TIBOR, ROSZTÓCZY ANDRÁS, LINKE NIKOLETT, BÓDI NIKOLETT, FEKETE ÉVA, BAGYÁNSZKI MÁRIA: Immediate insulin treatment prevents gut motility alterations and loss of nitrergic neurons in the ileum and colon of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 80: 192–198. 2008.
- IZBÉKI FERENC, ASUZU DAVID T, LORINCZ ANDREA, BARDSLEY MICHAEL R, POPKO LAURA N, CHOI KYOUNG MOO, YOUNG DAVID L, HAYASHI YUJIRO, LINDEN DAVID R, KURO-O MAKOTO, FARRUGIA GIANRICO, ÖRDÖG TAMÁS: Loss of Kitlow progenitors, reduced stem cell factor and high oxidative stress underlie gastric dysfunction in progeric mice. *Journal of Physiology (London)* 588: 3101–17. 2010.

Colorectalis kórképekhez kapcsolódó kutatások

Az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán az ismeretlen eredetű gyulladásos bélbetegség ellátásán túl nagy hangsúlyt fektetünk tudományos tevékenység művelésére is. Munkacsoportunk kutatási területét leginkább a gyulladásos bélbetegségek (IBD – Inflammatory Bowel Diseases), a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa diagnosztikai módszereinek és terápiás lehetőségeinek vizsgálata képezi, azonban érdekeltek vagyunk más vastagbélbetegséghez (pl.: colorectalis daganatokhoz) kapcsolódó kutatásban is.

Számos feltételezés ismert a gyulladásos bélbetegségek etiopatogenezisét illetően, azonban biztos válaszokat jelenleg nem ismerünk. Mindazonáltal a jelenlegi tudományos álláspont szerint genetikai, környezeti és immunológiai tényezők kóros interakciója vezet a betegség kialakulásához (Kovács, Lakatos; 2011). A gyulladásos bélbetegségek klinikai képe igen színes lehet, gyakran bélen kívüli tünetek is megjelennek, melyek leginkább az izületet, a bőrt és a szemet érintik. Differenciáldiagnosztikai nehézséget jelent, hogy nemcsak az IBD-ben jelenhetnek meg extraintesztinális manifesztációk, hanem más kórképekben is. Ilyen a Blastocystis hominis infekció, mely irodalmi adatok alapján is nem ritkán szövődik bőrtünetekkel (Katsarou-Katsari és mtsai., 2008). Egyik vizsgálatunkban alátámasztást nyert, hogy valóban nem ritkán, a betegek 11,3%-ában fordult elő bőrmanifesztáció. A Blastocystis pozitív esetek 9%-a IBD-ben szenvedő beteg volt, ami felhívja a figyelmet az emésztőrendszer vulnerabilitására az infekciókkal szemben. Blastocystis spp. pozitív esetek előfordulási gyakorisága 6%-os volt a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet által végzett féregpete és protozoon mikroszkópos diagnosztikus vizsgálatainak között.

Számos tanulmány célkitűzései között szerepelt olyan klinikai és biokémiai markerek azonosítása, melyek megbízhatóan előrejelzik a gyulladásos bélbetegség fellángolását. A széklet calprotectin és mátrix-metalloproteináz-9 (MMP-9) olyan markerek, melyeknek kiválóan korrelálnak a gyulladás mértékével, azonban differenciáldiagnosztikai értékük különböző eredetű bélgyulladásokban nem egyértelmű (Irving, Gibson, 2008; Annaházi és mtsai., 2012). Célunk egyrészt a széklet calprotectin és MMP-9, illetve a vérből kimutatható

aktivitási markerek értékének összehasonlítása a Crohn-betegség, a colitis ulcerosa és pouchitis klinikai, endoszkópos és hisztológiai aktivitásának, lokalizációjának, kiterjedésének, valamint viselkedésének függvényében, másrészt a széklet calprotectinszint meghatározása terhességben, infekt colitisben, a széklet calprotectin és az MMP-9 szint meghatározása colorectalis polypos, illetve tumoros betegekben. Eredményeink azt mutatták, hogy a széklet calprotectin- és az MMP-9 szintje is szignifikánsabban magasabb pouchitisben, mint a pouchitis nélküli esetekben, így ezek újszerű, nem invazív diagnosztikai módszerek lehetnek pouchitisben.

Az utóbbi években a *C.difficile*-fertőzés vált a leggyakrabban diagnosztizált enterális infekcióvá, egyre gyakrabban fordul elő IBD-s betegek körében is. Klinikánkon végzett tanulmány eredményei szerint a bevont betegek 40,3%-a *Clostridium difficile* és 10%-a *Candida* pozitív volt. Lényegesen gyakrabban fordult elő *C.difficile* a relapszusos csoportban, azonban a kontrollcsoportban is jelen voltak ezek a kórokozók, ami a bélflóra egyensúlyának fontosságát jelzi. A széklet calprotectin és MMP-9 szignifikánsan magasabbnak bizonyult relapszusban, azonban nem tudott különbséget tenni az infekt és nem infekt esetek között.

Nemcsak az enterális fertőzések gyakoriak IBD-ben, hanem más szervrendszert érintő infekciók is gyakran érintik ezt a betegcsoportot. A leggyakrabban előforduló, védőoltással megelőzhető megbetegedés az influenza. Munkacsoportunk szerette volna megvizsgálni egy prospektív, multicentrikus tanulmány keretén belül a szezonális influenzavírus elleni védőoltás hatására kialakuló klinikai és szerológiai immunválasz mértékét immunmoduláns és/vagy biológiai terápiában részesülő gyulladásos bélbetegeinkben kontrollcsoporthoz viszonyítva (Cullen és mtsai., 2012). Kétféle védőoltást alkalmaztunk: teljes virion tartalmazó és split vakcinát. A tanulmány eredményei közül kiemelendő, hogy az oltott csoportban szignifikánsan növekedett az A és B antitest titerszint; a védőoltás hatékonyságára nem volt negatív hatással az immunszuppresszió; a split vakcina hatékonyabbnak bizonyult, ugyanis kifejezettebb emelkedést mutatott mindkét titerszint az oltást követően a teljes virion vakcinával összehasonlítva.

Az immunszuppresszió a gyulladásos bélbetegségek kezelésében primer szerepet játszó farmakológiai terápia következménye lehet (Wasan és mtsai., 2010). A kezelésre adott terápiás válaszreakció optimális esetben a beteg javulását eredményezi, azonban nem ritka az elsődleges vagy másodlagos hatástalanság, az allergiás reakció és a mellékhatások kialakulása sem.

A gyulladásos bélbetegség kezelésében alkalmazott kortikoszteroidoknak leginkább a rövid- (opportunist fertőzések), illetve a hosszú távú (diabetes

mellitus, osteoporosis) mellékhatások szabnak gátat (Baxter és mtsai., 1972; Fauci és mtsai., 1975). Tanulmányunkban célul tűztük ki, hogy a klinikánkon gondozott, akut fellángolás miatt hospitalizációt és parenteralis szteroid terápiát igénylő IBD-ben szenvedő betegeinkben összehasonlíttuk a hagyományos és a lökésszerűen, ciklikusan alkalmazott szteroidkezelés hatékonyságát, a kétféle kezelési séma mellett fellépő mellékhatások gyakoriságát, illetve a lipid és csontanyagcserére gyakorolt hatását, és azt találtuk, hogy a ciklikus szteroidkezelés rövid távon kedvezőbb megoldást kínál.

A kortikoszteroidra nem reagáló betegek esetén bélmentő kezelésként cyclosporint vagy biológiai terápiát választhatunk. A cyclosporin elfogadott terápiás eljárás súlyos akut colitis ulcerosában (Hoentjen és mtsai., 2011). Munkacsoportunk felmérte az cyclosporin hatékonyságát hospitalizált colitis ulcerosás betegeink közt. Több mint 4 éves utánkövetés tükrében a betegek 50,7%-a került el a műtétet. 22 betegben mellékhatások miatt kellett megszakítani a kezelést. A cyclosporin kezelés hossza és a műtétmentesség között igazoltunk statisztikai összefüggést.

A gyógyszermellékhatások igen sokrétűek lehetnek, ezek közül munkacsoportunk a cyclosporin szérum koleszterin- és trigliceridszintre kifejtett hatását vizsgálta. Szignifikánsan emelkedett koleszterinértékeket találtunk nemcsak a cyclosporin kezelés során, de a szer abbahagyása után is, ami azt sugallja, hogy a cyclosporinnak hosszú távú hatása van a lipid anyagcserére. A kezelést követő hypercholesterolaemia gyakoribb volt más adverz reakciókat is tapasztaló betegek körében.

A TNF- α blokkolók (infliximab, adalimumab) számos tanulmányban igazolták hatékonyságukat aktív Crohn-betegségben és colitis ulcerosában (Reinisch és mtsai., 2012). Prospektív tanulmányt végeztünk abból a célból, hogy értékeljük a biológiai terápia hatékonyságát, a felmérjük a relapszusok gyakoriságát az egyéves, remissziót eredményező biológiai kezelést követően, továbbá feltárjuk a fellángolást előrejelző tényezőket. Colitis ulcerosa esetén az egyéves kezelést követő aktivitásfokozódás miatt a betegek 35%-ában kellett ismét biológiai szert alkalmazni. A korábbi biológiai kezelés és a kezelés újraindításának szükségessége közt statisztikai összefüggést találtunk. A másodlagos hatásvesztés nemcsak colitis ulcerosában, de Crohn-betegségben is gyakori nehézség az ellátás során (Papadakis és mtsai., 2000). Crohn-betegségben a betegek 36%-ában fellángolás következett be a kezelés befejezését követően. A hatásvesztés szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult és korábban jelentkezett adalimumab-na ív betegek esetén.

Crohn-betegségben megannyiszor szembesülünk perianális manifesztációval, tályogokkal, fisztulákkal (Peyrin-Biroulet és mtsai., 2010). Az ilyen

fisztulázó formában is hatékony a biológiai kezelés, azonban figyelemfelkelőek a szer elhagyását követő recidívaarányok, ezért megfontolandó a biológiai kezelés folyamatos adása (Bor és mtsai., 2013).

A nyálkahártya gyógyulásának meghatározó szerepe van a kezelés hatékonyságának felmérésében (Pineton de Chambrun és mtsai., 2010). Ezért külön vizsgáltuk az endoszkópos kép változását az egyéves biológiai kezelés hatására, valamint a relapsusok arányát az egyéves biológiai terápia leállítását követően IBD-s betegeinkben az endoszkópos kép függvényében. Eredményeink azt mutatták, hogy az egyéves biológiai kezelés végére a Crohn-betegek 2/3-ában, a colitis ulcerosás betegek majdnem felében kellett újraindítani a terápiát. A teljes nyálkahártya-gyógyulást elérő Crohn-betegek 78%-ában, a colitis ulcerosás betegek 100%-ában volt szükség a kezelés újraindítására.

A biológiai kezelés mellett létrejövő hatásvesztés vagy adverz reakció monitorozása szerfelett jelentős, hiszen ezek a gyógyszerek jelentik az IBD „terápiás piramisának” csúcsát. Egy korábbi vizsgálatunk célja volt, hogy olyan betegeinkben határozzuk meg a TNF- α , anti-TNF- α és az anti-TNF- α antitestek szérumszintjét, akikben az infliximab/adalimumab kezelés során hatásvesztés lép fel, allergiás reakció vagy mellékhatás alakul ki, illetve akik teljes remisszióba kerültek a kezelés hatására. Anti-infliximab antitest az adverz vagy allergiás reakciót mutató betegek 25%-ában volt kimutatható. Alacsonyabb anti TNF- α szint mellett az antitest-pozitivitás aránya szignifikánsan magasabb volt. A TNF-szint és az anti-TNF- α antitest szintek között szintén korrelációt tapasztaltunk. A TNF-szint és az indukció során alkalmazott szteroid kezelés, az anti-TNF-szint és a korábbi biológiai kezelés, az indukciókor alkalmazott szteroid terápia, valamint az újraindítás szükségessége, az antitest-pozitivitás és a korábbi biológiai kezelés között is összefüggés volt látható.

Sajnos jelenleg a célszervben, a bélnyálkahártyában jelenlévő gyógyszer-koncentrációról nincsenek adatok, viszont minden ilyen információ segítene a beteg későbbi kezelésében és tudományos értékű információkat is nyújtana a TNF- α blokkoló hasznosulásáról. A 99mTechnéciummal jelölt leukocytaszintigráfia bevált eljárás a Crohn-betegség diagnosztikájában és utánkövetésében elsősorban gyermekgyógyászatban (Kolho és mtsai., 2014), hátránya azonban, hogy nem alkalmas a krónikus gyulladásos folyamat kimutatására. Szándékunkban áll vizsgálni az infliximab 99mTechnéciummal történő jelölését követően a TNF-blokkoló szervezeten belüli eloszlását, ezen felül szeretnénk az izotópos vizsgálati eredményeket összevetni a szérumban mért infliximab és antikiméra ellenanyagszintekkel, valamint a széklet, biokémiai és klinikai aktivitási paraméterekkel.

A kapcsolódó legfontosabb közlemények:

- ANNAHÁZI A, MOLNÁR T, FARKAS K, ROSZTÓCZY A, IZBÉKI F, GECSE K, INCZEFI O, NAGY F, FÖLDESI I, SZŰCS M, DABEK M, FERRIER L, THEODOROU V, BUENO L, WITTMANN T, RÓKA R.: Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*;19(2):316-20.2013
- BÁLINT A, DÓCZI I, BERECZKI L, GYULAI R, SZŰCS M, FARKAS K, URBÁN E, NAGY F, SZEPEZ Z, WITTMANN T, MOLNÁR T.: Do not forget the stool examination!-cutaneous and gastrointestinal manifestations of *Blastocystis* sp. infection. *Parasitol Res.* 113(4):1585-90. 2014
- BÁLINT A, FARKAS K, SZŰCS M, SZEPEZ Z, NAGY F, WITTMANN T, MOLNÁR T.: Long-term increase in serum cholesterol levels in ulcerative colitis patients treated with cyclosporine: an underdiagnosed side effect frequently associated with other drug-related complications. *Scand J Gastroenterol.* 49(1):59-65. 2014
- BOR R, FARKAS K, BÁLINT A, SZŰCS M, ÁBRAHÁM SZ, BARADNAY G, WITTMANN T, SZEPEZ Z, NAGY F, MOLNÁR T.: A tumor-nekrózis-faktor-alfa-gátlók hatékonysága perianalis fisztulázó Crohn-betegségben. *Orvosi Hetilap*.49:1943-1948.2013
- FARKAS K, BÁLINT A, VALKUSZ Z, SZEPEZ Z, NAGY F, SZŰCS M, BOR R, WITTMANN T, MOLNÁR T.: Bolus administration of steroid therapy is more favorable than the conventional use in preventing decrease of bone density and the increase of body fat percentage in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 Feb 13 [Epub ahead of print]
- FARKAS K, LAKATOS PL, NAGY F, SZEPEZ Z, MIHELLER P, PAPP M, PALATKA K, BÁLINT A, BOR R, WITTMANN T, MOLNÁR T.: Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol.* 48(12):1394-8.2013
- FARKAS K, LAKATOS PL, SZŰCS M, PALLAGI-KUNSTÁR É, BÁLINT A, NAGY F, SZEPEZ Z, VASS N, KISS LS, WITTMANN T, MOLNÁR T.: Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year of biological therapy. *Word J Gastroenterol.* 20(11):2995-3001. 2014
- FARKAS K, PALLAGI-KUNSTÁR É, SZEPEZ Z, NAGY F, SZŰCS M, KUI R, GYULAI R, BÁLINT A, WITTMANN T, MOLNÁR T.: A szérum tumornekrózis faktor- α , infliximab és infliximab elleni antitest titerének gyakorlati jelentősége gyulladásos bélbetegségekben. *MBA.* 66: pp. 210-214. 2013

- FARKAS K, TERHES G, DEÁK J, BÁLINT A, NAGY F, SZEPEŠ Z, WITTMANN T, MOLNÁR T.: The efficiency of influenza vaccines in patients with inflammatory bowel disease on immunosuppressive therapy. *Orv Hetil.* 153(47):1870-4. 2012
- MOLNÁR T, FARKAS K, SZEPEŠ Z, NAGY F, SZŰCS M, NYÁRI T, BÁLINT A, WITTMANN T.: Long-term outcome of cyclosporin rescue therapy in acute, steroid-refractory severe ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J.* 2(2):108-12.2014
- MOLNÁR T, LAKATOS PL, FARKAS K, NAGY F, SZEPEŠ Z, MIHÉLLER P, HORVÁTH G, PAPP M, PALATKA K, NYÁRI T, BÁLINT A, LŐRINCZY K, WITTMANN T.: Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 37:(2) pp. 225-233. 2013

Dermatoimmunológiai kutatások

1. A dermatoimmunológiai kutatások kezdete az SZTE Bőrgyógyászati Klinikán

A bőrgyógyászatban évtizedekig szinte kizárólag a morfológiai szemlélet uralkodott. A szegedi bőrklinikán a tudományos kutatásokban áttörő változást eredményezett, amikor a Simon Miklós vezetése alatt álló klinikán Dobozy Attila a nemzetközi trendeknek megfelelően bevezette a funkcionális dermatológiai kutatásokat, melynek fókuszában a bőr immunológiai funkciójának megértése állt. Nagy változást hozott a klinika életében, amikor Dobozy Attila akadémiai kutatócsoport megalapítására nyert el támogatást, és 1999-ben vezetésével megalakult az MTA–SZTE Dermatológiai Kutatócsoport. A kutatócsoport vezetését 2007-től Kemény Lajos vette át. A Kutatócsoport keretében az Akadémia alkalmazásában álló kutatók és a klinika munkatársai közösen végzik munkájukat, melynek elsődleges célja a multifaktoriális bőrbetegségek hátterében álló genetikai és molekuláris folyamatok megértése (1. ábra).



1. ábra. Az SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán folyó kutatások.

A Kutatócsoport az elmúlt 15 évben nagyon termékeny munkát folytatott, melyet a munkatársak által közölt publikációk, elnyert pályázatok, PhD dolgozatok és tudományos diákköri tevékenység fémjelez. Az elért eredmények azt is jól tükrözik, hogy a klinikusok és a kutatók szoros, mindennapi együttműködése milyen rendkívüli

módon tudja elősegíteni egy tudományág mélyreható, eredményes művelését. A szegedi immundermatológiai kutatásokat elősegítették nemzetközi kapcsolataink is. A nagysikerű 1992-es „Immunodermatology Symposium Szeged” kongresszuson a világ vezető kutató bőrgyógyászai jöttek Szegedre, és a két évente megrendezésre kerülő „Szeged Dermatology Days” kongresszusokon is Európa vezető bőrgyógyászai látogattak el hozzánk. Ezen együttműködések és kongresszusok „hozadékként” a klinika számos munkatársa töltött el éveket külföldi kutatólaboratóriumokban, majd hazatérve – és a kollaborációkat megtartva – folytatták kutatásaikat.

2. Dermatoimmunológiai kutatási irányok

Munkacsoportunk évek óta a bőr mint immunszerv működését kutatja, elsősorban az immunológiai háttérű bőrbetegségek patomechanizmusának és terápiás lehetőségeinek felderítése céljából. Elsőként mutattuk ki, hogy a hámsejtek (keratinociták) rendelkeznek a mikrobiális patogének felismerésére alkalmas receptorokkal, melyek közvetlen, azonnali védekezési mechanizmusokat indítanak be a keratinocitákban. Munkacsoportunk Széll Márta vezetésével a gyulladásos bőrbetegségek immungenetikai háttérét is kutatja. Nagyszámú kontroll- és betegcsoport (pikkelysömör, atopias dermatitis, akne, lábszárfekély, vitiligo stb.) izolált DNS-ének összehasonlítása alapján az adott betegségekre hajlamosító/védő genetikai polimorfizmusokat mutattunk ki. Husz Sándor vezetésével az autoimmun hólyagos bőrbetegségek korszerű diagnosztikai lehetőségeit és a betegségek kialakulásának mechanizmusát is vizsgáltuk. A pikkelysömör háttérében álló fokozott keratinocita proliferáció patogenezisét a Bata Zsuzsanna által vezetett csoport vizsgálja. A nem léziós pikkelysömörös hámban kimutattuk a fibronektin speciális formáját (onkofötális fibronektin), amely szerepet játszhat a pikkelysömörös léziók iniciálásában. Kemény Lajos vezetésével az UV fény immunszuppresszív hatásainak sejtes mechanizmusainak számos részletét tártuk fel, új terápiás eszközt fejlesztünk ki, és a fototerápiát új indikációban is bevezettük.

3. Nemzetközileg is kiemelkedő kutatási eredményeink

3. 1. A hámsejtek szerepe a bőrimmunrendszer működésében

A szervezetet a külvilágtól elhatároló szervek folyamatos támadásnak vannak kitéve a környezeti hatások és a különféle patogének által, így kiemelkedően

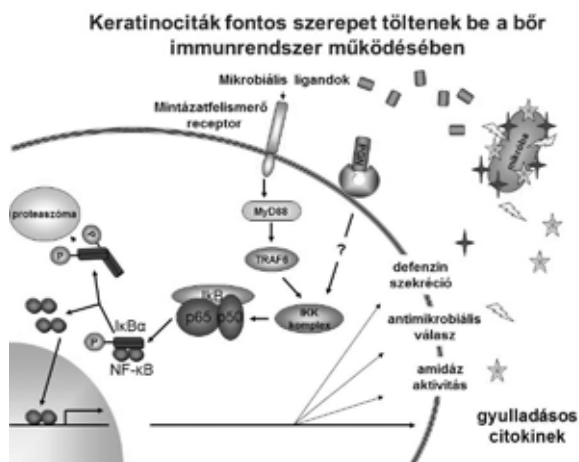
fontos védelmi funkciókat látnak el. A bőr az emberi szervezet egyik legnagyobb szerve, amelynek feladata a környezettől való elhatárolásunk, belső szerveink védelme különféle fizikai, kémiai és mechanikai hatásokkal, illetve különféle patogén mikroorganizmusok támadásával szemben.

A világ számos laboratóriumában már évtizedek óta vizsgálják a profeszszionális immunrendszer sejtjeinek válaszát mikroorganizmusok hatására. Az a jelenség azonban, hogy bőrünkben a hámsejtek passzív elhatároló funkciójuk mellett aktív immunfunkciókat is ellátnak, csak a 80-as években került felismerésre. A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján működő kutatólaboratóriumban Csató Miklósnak és munkatársainak jelentős szerepe volt ezekben a kezdeti vizsgálatokban. Munkacsoporthunk írta le először azt, hogy a keratinociták önállóan is képesek egyes patogén mikroorganizmusok, például a *Candida albicans* humánpatogén gomba elpusztítására (Csató, 1987; Csató, 1990). A jelenség felismerése mellett azok hátterében lezajló folyamatok feltárásában is jelentős szerepet játszottunk. Megfigyeltük, hogy a fenti folyamatok hatékonyságát szervezetünk különféle belső tényezői és külső környezeti faktorok egyaránt befolyásolják. Előbbire példa a melanocita stimuláló hormon (a-MSH), illetve különféle gyulladásos mediátorok szintje, míg a környezeti tényezők közül részletesen elemeztük és igazoltuk az ultraibolya (UV) sugárzás hatását (Csató, 1987). Ezt követően arra a kérdésre is választ kerestünk, hogy milyen sejt- és molekuláris biológiai folyamatok állhatnak a megfigyelt jelenségek hátterében. Számos olyan molekulát is azonosítottunk, melyek elengedhetetlennek bizonyultak a *Candida*-ölő hatás kifejtésében (Csató, 1990). Végül az események mechanizmusára vonatkozó adatokat is sikerült nyerni. Többek között arra is fény derült, hogy a gomba speciális felszíni struktúrái a humán sejtek felszínén található mannózureceptorokhoz (KcMR) képesek kapcsolódni (Szolnoky, 2001). Ennek a jelnek a hatására a keratinocitákban nitrogén-monoxid képződik, mely molekulának fontos szerepe van a baktériumok, gombák, vírusok és paraziták elleni általános immunválaszban.

A fenti eredmények a 80-as és 90-es években úttörőnek számítottak, hiszen a rezidens bőrsejtek korábban nem feltételezett, aktív védő szerepét igazolták. Ezek eredményeképpen a kutatócsoport egyrészt nemzetközi szinten is jelentős elismertségre tett szert, másrészt pedig a kísérleti adatok alapul szolgáltak egy új kutatási irány megerősödéséhez, melynek célja a keratinociták bőrimunitásban betöltött szerepének megismerése volt. Ezek a vizsgálatok a 90-es évek második felétől a klinika keretei között működő kutatócsoport mellett az MTA–SZTE Dermatológiai Kutatócsoport egyik fő profilja is lett. Ebben az időszakban a specifikus *Candida*-ellenes hatás mellett vizsgálatainkat

már kiterjesztettük más mikrobák, illetve mikrobiális eredetű anyagok hatásának vizsgálatára is. Munkánk eredményei alapján megállapítottuk, hogy az akkoriban újonnan felfedezett Toll-like receptor (TLR) család tagjai fontos szerepet játszanak azokban a folyamatokban, melyek segítségével a bőr sejtjei felismerik, és különbséget tesznek a környezetükben megfigyelhető, és az őket támadó mikroorganizmusok között (Pivarcsi, 2003). Ennek eredményeképpen hatékony, patogén specifikus válasz kialakulását kezdeményezhetik, mely elsősorban úgynevezett veleszületett immun- és gyulladásos folyamatok formájában nyilvánul meg. Érdekesnek bizonyult azonban az a megfigyelés is, mely szerint a bőrsejtek a patogén mikrobák mellett az egészséges bőrben is megfigyelhető, a bőr mikrobiomjának fontos tagját jelentő *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) baktériumfaj felismerésére is képesek voltak (Nagy, 2005).

A mikrobák hatására induló veleszületett immunfolyamatok jelentősége óriási, hiszen az ekkor keletkező molekulák fontos szerepet játszanak a szervezet immunvédekezését biztosító egyéb sejttípusoknak a fertőzések helyére történő irányításában (2. ábra)



2. ábra. A keratinocitákban mikrobiális faktorok hatására induló folyamatok, és képződő molekulák.

Ilyen faktorok keletkezését a munkacsoportunk tagjai is leírták tenyésztett keratinociták esetében, különböző mikrobiális anyagokkal történő kezelést követően (Pivarcsi, 2003).

A képződő molekulák egy másik nagy csoportjába a gyulladásos folyamatok kialakulását elősegítő faktorok, úgynevezett citokinek (pl. tumor nekrozis faktor α -TNF α , interleukin-1 α -IL-1 α) tartoznak. Ez utóbbi folyamatok

a támadás helyén a betolakodó patogén mikroorganizmusok eliminálásában kulcsfontosságúak, de ha túlzott mértékűek, az a környező szövetekben kóros, szövetkárosító reakciók indulását is eredményezhetik.

A tenyésztett normál humán keratinocita kultúrák segítségével végzett vizsgálatok arra is rámutattak, hogy a bőr sejtjei természetes mikrobaellenes hatású faktorokat is termelnek, mint például a humán β -defensin 2 (hBD2) nevű fehérjét, mely közvetlenül is képes különféle baktériumok és gombák elpusztítására. Vizsgálataink eredményei arra is rámutattak, hogy egyes *P. acnes* törzsek hatására a hBD2 szintje megemelkedik a keratinocitákban, azonban a mesterséges eljárásokkal termelt fehérjének nem volt hatása laboratóriumi körülmények között a baktérium életképességére. Ez arra utalt, hogy szerepe inkább a baktérium által kiváltott immunválasz elindításában és szabályozásában lehet (Nagy, 2005).

Kutatásaink során a keratinociták mellett a bőr follikulusainak felépítésében szintén szerepet játszó faggyútermelő sejtek, az úgynevezett szebociták és a mikrobák kapcsolatát is elemeztük. Eredményeink alapján ez utóbbi sejt-típusban is a keratinocitákban megismertekhez hasonló molekuláris folyamatokat azonosítottunk. Emellett a szebociták egyes baktériumok, mint például a *P. acnes* jelenlétében fokozott faggyútermelést is mutattak.

A fenti eredmények elméleti jelentőségük mellett sok adatot szolgáltatottak az egyik leggyakoribb gyulladásos bőrbetegség, a tinédzserkorú populáció jelentős hányadát érintő pattanásos bőrbetegség vagy acne vulgaris patogenezisének mélyebb megismeréséhez is. Ez egy kizárólag embereken előforduló krónikus gyulladásos betegség, ami leggyakrabban az arc, a mellkas, a váll és a hát faggyúmirigyeit érinti, és kialakulásában számos tényezőnek együttes szerepe van. Ugyan régóta feltételezték a *P. acnes* jelentőségét is a tünetek kialakulása folyamán megfigyelhető veleszületett immun- és gyulladásos folyamatok kiváltásában, de arról, hogy a baktériumnak van-e, és pontosan mi a jelentősége a bőrtünetek kialakulása során, a mai napig megoszlanak a vélemények. Ennek oka az lehet, hogy jelenleg még nem sikerült magyarázatot találni arra, hogy milyen hatásokra és hogyan válhat egy egyébként ártalmatlan, az egészséges bőr mikrobiomjában is fontos szerepet játszó mikroba patogénné.

A 2000-es években az addig végzett sejt- és molekuláris biológiai vizsgálatok mellett a molekuláris genetika módszereit is alkalmazni kezdtük. Az új kutatási irány alapjául azok a korábbi megfigyelések szolgáltak, melyek szerint a *P. acnes* által kiváltott immun- és gyulladásos folyamatok kialakulásakor a baktérium hatására a keratinociták által termelt gyulladásokéltő citokinek mennyisége is meghatározó. Hipotézisünk szerint ezek fokozott

mértékű termelődése súlyosabb acnés tünetek kialakulásával járhat együtt. Genetikai vizsgálatokat indítottunk tehát, melyekben olyan örökletes faktorokat vizsgáltunk, melyek az örökítő anyagunk, a DNS-molekulák egy-egy pontján található eltéréseket jelentenek. Ezeket egynukleotidos polimorfizmusoknak (single nucleotide polymorphisms – SNP) nevezzük. Emellett úgynevezett hosszúság-polimorfizmusok (variable number of tandem repeats – VNTR) azonosítását és patogenetika jelentőségének megismerését is elkezdtük. A vizsgált örökletes faktorok olyan génekben helyezkednek el, melyek befolyásolhatják a *P. acnes* baktérium felismerését, illetve a termelő gyulladáshoz szükséges citokinek szintjét, szerkezetét és/vagy funkcióját. Ily módon többek között a patogénfelismerő TLR2 és 4 receptorok, a TNFA és az IL-1A gyulladáshoz szükséges citokinek, valamint egy természetes gyulladáscsökkentő molekula, az IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) kódoló génjének (IL1RN) kiválasztott polimorfizmusait elemeztük. Ezekről irodalmi adatok alapján már ismert volt az is, hogy szerepet játszhatnak különféle krónikus gyulladáshoz vezető betegségekre való hajlam kialakításában.

Az IL-1a citokint kódoló génben egy olyan SNP-t azonosítottunk, melynek hordozói nagyobb eséllyel szenvednek súlyosabb acnés tünetektől. Irodalmi adatok alapján azt is feltételeztük, hogy ez az eltérés befolyásolhatja az érett, szekretált, biológiailag aktív fehérje mennyiségét, így módon fokozhatja a gyulladás mértékét (Szabó, 2010). Ezzel szemben a TNFA citokint kódoló TNFA gén esetében egy védő hatású SNP-t találtunk. További vizsgálataink eredményei alapján ez a polimorfizmus a gén szabályozását, és ezen keresztül szintén a képződő gyulladáshoz szükséges molekula mennyiségét befolyásolhatja (Szabó, 2011).

Napjainkban tovább folynak azok a vizsgálatok, melyek a bőr sejtjeinek és a bőrünkben egészséges körülmények között is itt élő mikrobák, vagy más néven a mikrobiom közötti kölcsönhatás természetét és jellegzetességeit vizsgálják. Modern sejt- és molekuláris biológiai módszerek alkalmazásával részletesen elemezzük a keratinocitákban zajló változásokat, valamint azt, hogy hogyan hat a baktériumok növekedése és ezáltal mennyiségének változása az induló folyamatok mértékére. Emellett arra a kérdésre is választ szeretnénk kapni, hogy van-e eltérés a különböző *P. acnes* törzsek hatásában. Tovább elemezzük a keratinocitákban és a szebocitákban a baktérium hatására induló folyamatokat, azonban olyan gének kifejeződését és ezek változásait is elemezzük, melyek a veleszületett immun- és gyulladáshoz szükséges folyamatokat gátló funkcióval rendelkeznek. Végül, de nem utolsónak sorolva arra a kérdésre is választ szeretnénk találni, hogy a keratinocitákon és a szebocitákon kívül milyen más, a szervezet immunfolyamataiban szerepet játszó sejt képes még a *P. acnes*

jelenlétének érzékelésére, és milyen szerepük lehet annak eldöntésében, hogy végső soron hogyan reagálunk a mikrobiom jelenlétére.

3.2. A pikkelysömör immunpatogeneze

A pikkelysömör a lakosság megközelítőleg 2%-át érintő gyulladásos bőrbetegség, melynek patomechanizmusa mindeddig nem ismert pontosan. A pikkelysömörre szövettanilag a különféle immunsejtek epidermiszbe való kóros bevándorlása, a bőr felső rétegében, az epidermiszben található keratinociták kóros mértékű növekedése, valamint ezen sejtek abnormális érési folyamatai jellemzőek. Valódi multifaktoriális betegséggént a pikkelysömörös tünetek kialakulásában a környezeti hatások és a genetikai háttér komplex interakciója játszik meghatározó szerepet.

A betegség kialakulása során az epidermális keratinociták fokozott mértékű növekedésének (hiperproliferáció) elindításában és fenntartásában az immunrendszer egyes elemei vesznek részt. Ezek a folyamatok többek között az úgynevezett T- és dendritikus sejtek aktivációjának és bőrbe vándorlásának, illetve az általuk termelt gyulladásos és egyéb faktoroknak az eredménye. Ismert volt azonban az is, hogy a pikkelysömörös T-sejtek csak a jellegzetes tüneteket mutató, úgynevezett tünetes bőrben mutatnak működési zavarokat. Ez arra engedett következtetni, hogy az immunsejtek mellett a betegek bőrének jellegzetességei is hozzájárulnak a pikkelysömör kialakulásához.

Több évtizede folynak ezért a világ minden táján arra vonatkozó vizsgálatok, melyek az egészséges bőr és a pikkelysömörös plakkok közötti sejt- és molekuláris biológiai, valamint szerkezeti és funkcionális eltéréseket hivatottak felkutatni. Az 1990-es években munkacsoportunk tagjai azonban egy új és egyedi megközelítést kezdtek alkalmazni, melynek során a pikkelysömörös betegek tünetmentes bőrét vettük górcső alá. Az alapja ezeknek a munkáknak az volt, hogy a betegek makroszkópiusan, illetve mikroszkópiusan egyaránt normálisnak látszó bőre is már olyan inherens eltéréseket kell, hogy tartalmazzon, melyek következtében az különböző hatásokra az egészséges bőrtől eltérően a jellegzetes tünetek kialakulásával válaszol.

Vizsgálatainkban laboratóriumi körülmények között tenyésztett normál humán keratinocita kultúrák alkalmazásával megállapítottuk, hogy a betegek tünetmentes bőrből származó sejtek fokozott növekedést mutattak a pikkelysömörös, aktivált T-sejtek felülszójával történő kezelésre, míg az egészséges donorokból származó sejtek esetében ez a jelenség nem volt megfigyelhető.

(Bata-Csörgő, 1996). További kísérleteink során azt is megmutattuk, hogy ezen speciális hiperproliferatív válasz kialakulását milyen faktorok okozzák. Ezek mesterségesen előállított keverékét limfokin keveréknek neveztük el, mely többek között gamma interferon (IFN γ), interleukin-3 citokin (IL-3), valamint granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) nevű molekulákat tartalmazott (Bata-Csörgő, 1996).

Későbbi sejtbiológiai kísérleteinkben azt is kimutattuk, hogy a fokozott mértékű sejtosztódás kialakításáért a sejtciklus szabályozásában központi szerepet játszó fehérje tehető felelőssé, melyet D ciklinnek nevezünk. Ezen fehérje működésének eredményeként a pikkelysömörös plakkokban a keratinociták gyors egymásutánban osztódnak anélkül, hogy sejtnyugalmi fázisba kerülnének (Belső, 2008).

A pikkelysömörös tünetmentes epidermisszel kapcsolatos megfigyeléseink a 2000-es évek fordulóján további vizsgálatok egész sorát indították. Fontos elméleti alapját képezték az ekkor induló nagyskálájú génexpressziós vizsgálatoknak, melynek során a tünetmentes és az egészséges bőr epidermiszében megfigyelhető génkifejeződés különbségek azonosítását végeztük. Ennek során már ismert géneket (fibronektin, RAB10), a humán genom projekt által korábban már azonosított, de még ismeretlen funkciójú, valamint ismeretlen fehérjetermékű lokuszokat egyaránt azonosítottunk (Széll, 2004).

Az egyik ilyen fehérje a fibronektin EDA motívumot (EDA+) hordozó úgynevezett onkofötális formája volt, mely fokozott mértékű kifejeződést mutatott a pikkelysömörös tünetmentes mintákban az egészséges epidermisszel összehasonlítva. További vizsgálataink eredményei alapján igazoltuk, hogy az EDA-/EDA+, vagyis az érett és az onkofötális fibronektin arányának változásai összefüggést mutattak a keratinociták növekedési és érési folyamatainak szabályozásával (Széll, 2004).

A másik molekula, amely ekkor kutatásaink középpontjába került, szintén fokozott kifejeződést mutatott a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszben. Ezen gén esetében azonban érdekes módon fehérjévé átíródó terméket nem tudtunk kimutatni, így ez az azonosított transzkriptum később úgynevezett nem kódoló RNS-nek bizonyult. Mivel keratinocit kultúrákban végzett vizsgálataink adatai alapján ez a gén különböző stresszhatásokra fokozott expressziót mutatott, ezért a PRINS (Psoriasis-susceptibility Related RNA gene Induced by Stress) nevet adtuk neki (Sonkoly, 2005).

Funkcionális vizsgálatainkban egészséges és pikkelysömörös tünetmentes bőrmintákat levegő-folyadék határfelületen tartva, úgynevezett organotipikus kultúrákat is kezeltünk a korábban már bemutatott T-sejt limfokinekkal.

Ennek hatására az egészséges epidermiszben a PRINS gén kifejeződése nem változott, míg a pikkelysömörös tünetmentes minták epidermiszében erősen lecsökkent. Ez nagyon jó egyezést mutatott azzal a korábbi megfigyeléssel, mely szerint a PRINS gén kifejeződése alacsonyabb szintű a pikkelysömörös tünetes epidermiszben a tünetmentessel összehasonlítva. Megerősítette azt is, hogy a donorok örökletes sajátságaitól függően nemcsak az *in vitro* kultúrákban tartott izolált sejtek, de a szöveti struktúrát megtartó bőrminták reakciókészségében is eltérések figyelhetők meg hasonló kezelések, illetve külső noxák hatására.

Annak megértésére, hogy a PRINS gén fokozott kifejeződése valóban szerepet játszik-e a sejtek stresszválaszának kialakításában, számos kísérletet végeztünk. Ezek alapján megállapítottuk, hogy amennyiben a PRINS mennyiségét mesterségesen lecsökkentjük *in vitro* sejt kultúrákban, az a sejtek osztódási sebességének csökkenését eredményezte. Ezekkel a megfigyelésekkel sikeresen igazoltuk, hogy a PRINS molekula fontos szerepet játszik a sejtek külső hatásokra kialakuló válaszában. Mindezek az eredmények azonban arra is utaltak, hogy a PRINS csendesítésének hatására a sejtek jellegzetes sejtbiológiai paraméterei megváltoznak, ennek hátterében azonban feltehetően komplex molekuláris események állhatnak, mely során számos gén kifejeződése egymással koordinált módon változik. Ennek igazolására az MTA SZBK Funkcionális Genomikai Laboratóriumával együttműködésben újabb vizsgálatokat végeztünk. Mintegy 18 000 gén expressziós szintjét hasonlítottuk össze kontroll-, illetve olyan sejtekben, melyekben korábban a PRINS mennyiségét mesterségesen csökkentettük. Olyan géneket kerestünk, melyek kifejeződése párhuzamosan változott a PRINS szintjének csökkenésével. Az egyik ilyen eltérő mRNS kifejeződést mutató génnek a G1P3 bizonyult, melyről már ismert volt, hogy a sejtek programozott sejthalál (apoptotikus) folyamatainak szabályozásában játszik fontos szerepet. Jelenlétét később minden általunk vizsgált szervben és szövetben igazoltuk, ami a rendelkezésre álló irodalmi adatokkal egybevetve arra utalt, hogy általános funkcióval bír, a sejtek túlélését elősegítő fehérje lehet. Eredményeink alapján feltételeztük, hogy a G1P3 gént a PRINS nem-kódoló RNS szabályozhatja, és ez a folyamat szerepet játszhat a betegek keratinocitáinak osztódásának szabályozásában (Szegedi, 2010).

További vizsgálatainkban olyan nukleinsav- és/vagy fehérjemolekulákat is azonosítottunk, melyek összekapcsolódva, fizikai kölcsönhatásban állhatnak ezzel a nem-kódoló RNS-molekulával. Az alkalmazott komplex vizsgálatok eredményeképpen két ilyen fehérjét azonosítottunk, melyek közül az egyik a nucleophosmin nevű fehérje volt. Ez egy minden sejt magjában előforduló

molekula, amely fontos szerepet tölt be a sejtmag és a citoplazma közötti anyagcserében. A másik PRINS-sel kölcsönható fehérje a GRP94 nevű protein volt, mely a sejtek stresszválaszának fontos komponense. Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a PRINS molekulához kapcsolódva és vele együttműködve az azonosított fehérjék olyan szabályozó komplex részei lehetnek, mely fontos szerepet játszik a sejtek stresszválaszának, osztódási és differenciációs folyamataik szabályozásában. A komplex zavart működése esetén különféle kórképek, mint például a pikkelysömör vagy egyes ráktípusok kialakulásához vezethetnek (Szegedi, 2012).

A 2000-es évek második felében folytattuk a pikkelysömörös tünetmentes bőr jellegzetességeinek vizsgálatát. A korábbi vizsgálataink tapasztalatai ugyanis megerősítettek minket abban, hogy ez lehet az az út, ami olyan folyamatok és faktorok azonosítását eredményezheti, melyek a tünet kialakulásának okai, illetve a patogén folyamatok korai lépései lehetnek. Ekkor indultak azok a kísérletek, melyekben a fentebb ismertetett egészséges és pikkelysömörös tünetmentes bőrből származó organotipikus kultúrákat használtunk modellként. Ezek limfokin kezelését követően nagyskalájú cDNS microarray kísérletekben páronként hasonlítottuk össze a kezeltlen és limfokin kezelt mintákban a detektálható génkifejeződés-változásokat. Első lépésben minden donor esetében meghatároztuk, hogy melyek azok a gének, melyek kifejeződése megváltozott a kezelésre. Ezt követően egy második lépésben a 4 egészséges egyéntől származó, és a 4 pikkelysömörös tünetmentes bőrminta esetében összevetettük azt is, hogy melyek azok a gének, melyek eltérő módon reagáltak a kezelés hatására a betegek és az egészségesek esetében. Úgy gondoltuk, hogy az ily módon azonosított gének lehetnek felelősek a korábban megfigyelt és részletesen elemzett funkcionális eltérésekért (Szabó, 2014).

Hatvanegy ismert funkciójú gént, és 11 részletesen még nem jellemzett transzkriptumot azonosítottunk, melyek megfeleltek a fenti kritériumoknak. Bioinformatikai módszerekkel történő hálózatelemzés eredményei alapján megállapítottuk, hogy ezek a molekulák két hálózatba rendezhetőek. Az egyik fontos szerepet játszik a sejthalál, fejlődés és sejthalál folyamatok szabályozásában, míg a másik a kismolekulák és lipidek metabolizmusában. Azt is megfigyeltük, hogy míg számos gén kifejeződése emelkedett a limfokinek hatására az egészséges bőrben, a pikkelysömörös tünetmentes mintákban ezek szintje nem változott, vagy csökkent. Ennek oka azonban részben az is lehetett, hogy a betegekből származó mintákban ezen faktorok szintje már eleve enyhén emelkedett volt, így további változást az alkalmazott kezelés már nem eredményezett. Ezt láttuk két, a gyulladásos folyamatok kialakításában szerepet játszó citokin molekula, az IL-23 és az IL-1 β esetében. Érdekes volt

azonban az a megfigyelés, hogy ezek magasabb szintje már a látható gyulladásos tünetek megjelenését is megelőzte (Szabó, 2014).

Bár vizsgálataink a bőr és ezen belül döntően a keratinociták szerepét analizálják a betegség kialakulásában, az immunsejtek, ezen belül a betegség kialakításában fontos szerepet játszó T-sejtek jellegzetességeit is elemeztük. Munkacsoportunk tagjai megállapították, hogy ezen sejtek egy speciális csoportjának jellegzetes működési zavarai figyelhetők meg a pikkelysömörös betegekben, melyet a bőrben megfigyelhető gyulladásos, IL-1 citokin-gazdag környezet eredményezhet (Bebes, 2014).

A sejt- és molekuláris biológiai vizsgálatok mellett a molekuláris genetika eszköztárát is igénybe vettük kutatásaink során. Saját eredményeink és irodalmi adatok is régóta igazolták azt az elképzelést, hogy a betegség kialakulásában örökletes faktorok is fontos szerepet játszhatnak a betegek bőrén megfigyelhető eltérő reakciókészség kialakításában. A TNF szupercsaládba tartozó TL1A vagy más néven TNFSF15 molekula esetében az elmúlt években sok adat gyűlt össze arról, hogy emelkedett kifejeződést mutat különféle krónikus gyulladásos betegségek (Crohn, gyulladásos bélbetegség) és többek között a pikkelysömörös egyének mintáiban is. Mindezek alapján feltételeztük, hogy a TNFSF15 génben található örökletes faktoroknak szerepe lehet a pikkelysömörre, illetve a pikkelysömörrel társult ízületi betegségekre (arthritis psoriatica) való hajlam kialakításában. Eredményeink alapján a gén szabályozó régiójában található rs647810 egynukleotidos eltérésnek vagy egynukleotidos polimorfizmusnak szerepe lehet a pikkelysömörre való hajlam kialakításában, mely hatás leginkább az ízületi tüneteket nem mutató betegek esetében volt kifejezett (Képíró, 2014).

A napjainkban folyó vizsgálatokban tovább elemezzük a nagyskalájú gén-expressziós kísérletek során kapott eredményeket. Ezekben több olyan gén is azonosításra került, melyek szerepet játszhatnak a sejtekben zajló mRNS érési folyamatokban. Ezek a peptidilprolil-izomeráz (PPIG), a luc-7 like 3 (LUC7L3), és egy szerin/arginin gazdag splicing faktor (SFRS18) gének voltak, melyek eltérő kifejeződésváltozást mutattak az egészséges és a pikkelysömörös tünetmentes bőrmintákból készült organotipikus kultúrákban limfokin kezelést követően. Ezek az eredményeink azért is nagy jelentőségűek, mert a 2000-es évek fordulóján végzett kísérletekben azonosított EDA+ onkofötális fibronektin izoforma a fibronektin gén alternatív érési folyamatainak eredményeképpen jön létre, ami kapcsolatot teremt jelenlegi és korábbi eredményeink között. Felveti annak a lehetőségét, hogy abnormális mRNS érési folyamatok is hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához, mely folyamatok jelentősége napjainkban még nem ismert.

3.3. Fotoimmunológiai kutatásaink

Új eszköz kifejlesztése: excimer lézer

Az ultraibolya (UV) fényt immunszuppresszív hatása alapján számos immunmediált gyulladásos bőrbetegség kezelésében alkalmazzuk a klinikai gyakorlatban. Jól ismert azonban az is, hogy az UV-fény gyulladás-keltő és rákkeltő hatással is bír. A gyulladás-keltő hatás csökkentésére és a terápiás hatás növelésére 1996-ban munkacsoportunk az SZTE Optikai és Kvantumelektronikai Tanszékkal közösen kifejlesztett egy lézer alapú fényterápiás készüléket, mellyel a környező ép bőrterületet megkímélve lehetővé vált a pikkelysömörös léziók nagyenergiájú UV-B fénnel történő besugárzása. A kifejlesztett készülék működése xenon-klorid (XeCl) excimer lézeren alapult, mely a teljes leadott energiát 308 nm-es hullámhosszon, vagyis a pikkelysömörben hatásos spektrum középső tartományában emittálja. Az elvégzett összehasonlító vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a 308 nm-es hullámhosszon emittáló XeCl lézer pikkelysömörben hatásosabb, mint a keskenysávú UV-B fényterápia (Bónis és mtsai., 1997). A XeCl lézerrel végzett fénykezelés esetében a tünetmentesség eléréséhez szükséges kumulatív dózis és az alkalmazott kezelések száma egyaránt alacsonyabb volt, mint a keskenysávú UV-B fényterápiánál. Eljárásunk előnye, hogy az alacsonyabb UV-terhelés miatt a karcinogénkockázat és a többi, UV-sugárzással összefüggő mellékhatás, így a bőr fénykárosodása is mérséklődik. A XeCl lézerterápia keskenysávú UV-B fénykezeléshez viszonyított kifejezettebb klinikai hatása erőteljesebb apoptózis indukáló képességére vezethető vissza.

A XeCl lézer *in vitro* nagyobb mértékben fokozta a T-sejtek apoptózist, mint a keskenysávú UV-B fény (Novák és mtsai. 2002; Novák és mtsai. 2004). Ezen *in vitro* kísérleti adatok jól korreláltak pikkelysömörös betegek XeCl lézer kezelése során kapott *in vivo* eredményekkel, melyek azt támasztják alá, hogy a XeCl lézer alkalmazásakor megfigyelt kifejezettebb klinikai hatás hátterében annak erőteljesebb T-sejt apoptózist indukáló hatása áll. A pikkelysömör excimer lézer kezelése ma már a klinikai gyakorlatban is hasznosul, a nemzetközi szakmai irányelvek is hivatkozzák, és világszerte több ezer kezelőhelyen alkalmazzák az általunk kifejlesztett terápiát.

Mivel az UV-B kezelés számos bőrbetegség kezelésében hatékony, a pikkelysömörben tapasztalt rendkívül kedvező hatás alapján elkezdtük más, UV-terápiára egyébként jól reagáló bőrbetegségben is az excimer lézerkezelés hatékonyságának vizsgálatát (3. ábra).



3. ábra. A 308 nm XeCl excimer lézer terápiás alkalmazási lehetőségei.

Elsőként számoltunk be arról, hogy a XeCl lézer kezelés rendkívül hatékony a vitiligo (festékihiány-betegség) kezelésében (Baltás és mtsai., 2001). Ma már a lokalizált vitiligo leghatékonyabb terápiájának tartják az általunk bevetetett XeCl lézerrel végzett kezelési eljárást. Eredményeink szerint az atopias dermatitis egyéni terápia rezisztens tüneteinek kezelésére is eredményesen használható az excimer lézer (Baltás és mtsi, 2004).

Új alkalmazási mód: rhinofototerápia

A fototerápia eredetileg a bőrgyógyászat ágaként fejlődött ki. Meglepő módon azonban a különböző fototerápiás eljárások eredményességük és a hatásmechanizmusukra vonatkozó tetemes szakirodalmi adatok ellenére sem terjedtek el más szakterületeken. Az invazív fototerápiás eljárások megjelenésének egyik akadálya az volt, hogy nem állt rendelkezésre a fény átvitelére alkalmas rendszer. Az új fototerápiás berendezések kifejlesztése révén lehetővé vált a bőrön kívül a szájnyálkahártya fénykezelése is.

Mivel korábban igazolni tudtuk, hogy a 308 nm-es excimer lézerrel végzett fototerápia, a PUVA kezelés, valamint az UV-A/UV-B sugárzás gátolja az azonali típusú túlérzékenységi reakciót a bőrben (Koreck és mtsai., 2004), érdeklődésünk a szénanátha (allergiás rhinitis) és a fototerápia intranazális alkalmazása felé fordult. Azt találtuk, hogy a 308 nm-es excimer lézerrel végzett intranazális kezelés és a topikális PUVA-kezelés hatásosan enyhítették az allergiás rhinitis klinikai tüneteit. Ezen kívül parlagfű-allergiás betegeken végzett randomizált, kettős vak vizsgálat során azt tapasztaltuk, hogy az alacsony dózisú UV-B, nagy dózisú UV-A és látható fényt kibocsátó Rhinolight készülékkel (Rhinolight Rt., Magyarország) végzett kezelés hatására a tüsszögés, az orrfolyás és az orrvizketés súlyossági foka, valamint az ún. „total nasal score” (TNS) érték egyaránt

csökkentek. A fényterápia hatásmechanizmusa összetett: gátolja a dendritikus sejtek antigénprezentáló működését, apoptózist indukál az immunsejtekben, valamint csökkenti a gyulladásos mediátorok szintézisét és felszabadulását számos sejttípusban (Koreck és mtsai., 2005). A fenti eredmények alapján megállapítottuk, hogy az intranazális fényterápia allergiás rhinitisben és a nyálkahártyákat érintő egyéb gyulladásos és immunmediált kórképekben, például nasalis polyposisban új, innovatív kezelési eljárás lehet (4. ábra).



4. ábra. A fényterápia új alkalmazási lehetőségei.

Túlzás nélkül állítható, hogy a bőrgyógyászati fényterápiában az elmúlt 20 év legnagyobb áttörését az általunk kifejlesztett célzott UV-B fényterápiás készülékek bevezetése jelentette. Ezen innovatív orvostechikai eszközök segítségével flexibilis száloptikán keresztül nagy energiájú koherens (lézer) vagy inkoherens UV-B fény juttatható a kezelni kívánt bőrterületre. A léziók célzott kezelése révén a környező ép bőrterületet nem éri az esetlegesen károsító sugárzás. Emellett a pikkelysömörös lézióknak megfelelően kiszélesedett hámterületeken nagyobb – a MED többszörösének megfelelő – UV-B dózis alkalmazható, mint a környező ép bőrterületen, így gyorsabban érhető el a tünetmentesség. A XeCl lézer optikai tulajdonságainak (308 nm-es, nagyenergiájú, monokromatikus, koherens UV-B fény emissziója), valamint a száloptikán alapuló fénytovábbító rendszernek az ötvözésével olyan berendezés született, amellyel különböző bőrbetegségekben eredményesen végezhető lokális UV-B fénykezelés. A célzott fototerápiával megvalósítható olyan testtájak – például a hajas fejbőr vagy a száj- és az orrnyálkahártya – kezelése is, melyek a hagyományos fluoreszkáló fényforrással rendelkező berendezésekkel nem érhetők el, ami egyúttal a fototerápia indikációs körének bővüléséhez vezethet.

Irodalom:

- BATA-CSORGO Z., HAMMERBERG C., VOORHEES J.J., COOPER K.D.: Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J. Clin. Invest.* 95: 317–27. 1995.
- BEBES A., KOVÁCS-SÓLYOM F., PRIHODA J., KUI R., KEMÉNY L., GYULAI R.: Interleukin-1 receptors are differentially expressed in normal and psoriatic T cells. *Mediators Inflamm.* DOI: 10.1155/2014/472625, 2014
- BELSŐ N., SZÉLL M., PIVARCSI A., KIS K., KORMOS B., KENDERESSY A.S., DOBOZY A., KEMÉNY L., BATA-CSÖRGŐ Z.: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 128: 634–642. 2008.
- BÓNIS B., KEMÉNY L., DOBOZY A., BOR Z., SZABÓ G., IGNÁ CZ F.: 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet* 350: 1522–1523. 1997.
- BALTÁS E., NAGY P., BÓNIS B., NOVÁK Z., IGNÁ CZ F., SZABÓ G., BOR Z., DOBOZY A., KEMÉNY L.: Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br. J. Dermatol.* 144: 1266–1267. 2001.
- BALTÁS E., CSOMA Z., BODAI L., IGNÁ CZ F., DOBOZY A., KEMÉNY L.: Treatment of atopic dermatitis with the xenon chloride excimer laser. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 20: 657–660. 2006.
- CSATO M., KENDERESSY A.S., DOBOZY A.: Enhancement of *Candida albicans* killing activity of separated human epidermal cells by ultraviolet radiation. *Br. J. Dermatol.* 116: 469–475. 1987.
- CSATO M., KENDERESSY A.S., JUDAK R., DOBOZY A.: Inflammatory mediators are involved in the *Candida albicans* killing activity of human epidermal cells. *Arch. Dermatol. Res.* 282: 348–350. 1990.
- KÉPÍRÓ L., SZÉLL M., KOVÁCS L., KESZTHELYI P., KEMÉNY L., GYULAI R.: Genetic risk and protective factors of TNFSF15 gene variants detected using single nucleotide polymorphisms in Hungarians with psoriasis and psoriatic arthritis. *Hum. Immunol.* 75: 159–162. 2014.
- KORECK A., CSOMA Z., BOROS-GYEVI M., IGNACZ F., BODAI L., DOBOZY A., KEMENY L.: Inhibition of immediate type hypersensitivity reaction by combined irradiation with ultraviolet and visible light. *J. Photochem. Photobiol. B.* 77: 93–96. 2004.
- KORECK A.I., CSOMA Z., BODAI L., IGNACZ F., KENDERESSY A.S., KADOCSA E., SZABO G., BOR Z., ERDEI A., SZONY B., HOMEY B.,

- DOBOZY A., KEMÉNY L.: Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115: 541–547. 2005.
- NAGY I., PIVARCSI A., KORECK A., SZÉLL M., URBÁN E., KEMÉNY L.: Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J. Invest. Dermatol.* 124: 931–938. 2005.
 - NOVÁK Z., BERCES A., RONTÓ G., ET AL: „Efficacy of different UV-emitting light sources in the induction of T-cell apoptosis”, *Photochem. Photobiol.* 79: 434–439. 2004.
 - NOVÁK Z., BÉRCES A., RONTÓ G., PÁLLINGER E., DOBOZY A., KEMÉNY L.: Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J. Photochem. Photobiol. B.* 67: 32–38. 2002.
 - PIVARCSI A., BODAI L., RÉTHI B., KENDERESSY-SZABÓ A., KORECK A., SZÉLL M., BEER Z., BATA-CSÖRGŐ Z., MAGÓCSI M., RAJNAVÖLGYI E., DOBOZY A., KEMÉNY L.: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int. Immunol.* 15: 721–730. 2003.
 - SONKOLY E., BATA-CSÖRGŐ Z., PIVARCSI A., POLYANKA H., KENDERESSY-SZABÓ A., MOLNAR G., SZENTPALI K., BARI L., MEGYERI K., MANDI Y., DOBOZY A., KEMÉNY L., SZÉLL M.: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J. Biol. Chem.* 280: 24159–24167. 2005.
 - SZABÓ K., TAX G., KIS K., SZEGEDI K., TEODORESCU-BRINZEU D.G., DIÓSZEGI C., KORECK A., SZÉLL M., KEMÉNY L.: Interleukin-1A +4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris. *Tissue Antigens* 76: 411–415. 2010.
 - SZABÓ K., TAX G., TEODORESCU-BRINZEU D., KORECK A., KEMÉNY L.: TNFα gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch. Dermatol. Res.* 303: 19–27. 2011.
 - SZABÓ K., BATA-CSÖRGŐ Z., DALLOS A., BEBES A., FRANCSISZTI L., DOBOZY A., KEMÉNY L., SZÉLL M.: Regulatory networks contributing to psoriasis susceptibility. *Acta Derm. Venereol.* 94: 380–385. 2014.
 - SZEGEDI K., SONKOLY E., NAGY N., NÉMETH I.B., BATA-CSÖRGŐ Z., KEMÉNY L., DOBOZY A., SZÉLL M.: The anti-apoptotic protein G1P3 is overexpressed in psoriasis and regulated by the non-coding RNA, PRINS. *Exp. Dermatol.* 19: 269–278. 2011.
 - SZEGEDI K., GÖBLÖS A., BACSA S., ANTAL M., NÉMETH I.B., BATA-CSÖRGŐ Z., KEMÉNY L., DOBOZY A., SZÉLL M.: Expression

and Functional Studies on the Noncoding RNA, PRINS. *Int. J. Mol. Sci.* 14: 205–225. 2012.

- SZÉLL M., BATA-CSÖRGO Z., KORECK A., PIVARCSI A., POLYÁNKA H., SZEG C., GAÁL M., DOBOZY A., KEMÉNY L.: Proliferating keratinocytes are putative sources of the psoriasis susceptibility-related EDA+ (extra domain A of fibronectin) oncofetal fibronectin. *J. Invest. Dermatol.* 123: 537–546. 2004.
- SZOLNOKY G., BATA-CSÖRGÖ Z., KENDERESSY A.S., KISS M., PIVARCSI A., NOVÁK Z., NAGY NEWMAN K., MICHEL G., RUZICKA T., MARÓDI L., DOBOZY A., KEMÉNY L.: A manno-se-binding receptor is expressed on human keratinocytes and mediates killing of *Candida albicans*. *J. Invest. Dermatol.* 117: 205–13. 2001.

Reprodukciós endokrinológiai és farmakológiai kutatások a Szegedi Tudományegyetemen

A XX. században a világon populációs robbanás következett be, melynek eredményeként napjainkban 9 milliárd felett van a lakosság száma. Ez a jelenség azonban nem homogén. Vannak földrajzi területek (Afrika, távol-keleti országok), ahol a népesség száma oly mértékben növekedett, hogy a lakosság eltarthatósága vált veszélyeztetetté. Más országokban, például Európa területén a lakosság elöregedése tapasztalható, mely az időskorúak eltarthatóságát veszélyezteti.

A jelenség megoldása rendkívül összetett. Társadalmi, kulturális, gazdasági intézkedések, valamint az orvostudomány eredményeinek alkalmazása jelenthetik a megoldást. Az Egészségügyi Világszervezet évtizedek óta alkalmazza a családtervezés – Family Planning – fogalmát. A pozitív családtervezés jelenti az infertilitás más néven meddőség diagnosztikáját és terápiáját az ovulációs, indukciót és a különböző aszisztált reprodukciós technikákat. A negatív családtervezés az ovulációt gátló fogamzásgátló készítményeket, a barrier eszközöket, valamint a méhen belüli eszközöket alkalmazza. Mind a pozitív, mind pedig a negatív családtervezés endokrinológiai, valamint farmakoterápiás módszereket alkalmaz az elméleti kutatásban, a klinikai diagnosztikában és terápiában egyaránt.

A reprodukciós endokrinológia az endokrinológia azon speciális területe, mely a női és férfi fertilitás fiziológiáját és patofiziológiáját tanulmányozza. A hypothalamus-hypophysealis-célszerv tengely azon peptid és szteroid hormonjait vizsgálja (GnRH, FSH, LH, hPRL, TSH, ösztrogének, gesztagének, T3, T4), melyek alapvetően fontos szerepet játszanak a szaporodás-biológiai folyamatokban.

A reprodukciós farmakológiához tartozik a koraszülés terápiája is, mely – kissé önkényesen – a pozitív családtervezés kategóriájába sorolható.

A II. világháborút követően Batizfalvy professzor nyugdíjba vonulása után Szontágh Ferenc iskolaalapító tevékenysége új korszakot nyitott a Szegedi Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán. Karizmatikus személyisége kiváló szervező-készséggel párosult. Nevéhez fűződik az orális antikonceptíviensek kifejlesztése és klinikai bevezetése. Tevékenysége folytán a hatvanas évek elején forgalomba került a Richter Gedeon Gyógyszergyár által kifejlesztett első magyar hormonális fogamzásgátló tablettá, az Infecundin, mely alig néhány évvel később

követte a Gregory Pincus által a világon elsőként az Amerikai Egyesült Államokban bevezetett (Enovid).

Nyelvtudása és kitűnő kapcsolatteremtő készsége révén az általa vezetett klinika széleskörű nemzetközi kapcsolatokat épített ki. Igazgatósága idején a Női Klinika a WHO kutatóközpontja lett (WHO Collaborative Research and Training Center), ami azt jelentette, hogy a klinika számos nemzetközi multicentrikus kutatási programban vett részt, mint például a hormonális fogamzásgátló módszerek, a prosztata adenoma és az antiprogeszteron klinikai alkalmazása, valamint a fémmel medikált és a levonorgestrel (LNG) tartalmú intrauterin fogamzásgátló eszközök klinikai vizsgálata.

A WHO támogatásának köszönhetően önálló, magas színvonalú, a legkorszerűbb műszerekkel ellátott kutatólaboratórium szolgálta a klinikai kutatóprogramokat és diagnosztikát, melyet Morvay József, majd Falkay György és 2000-ben bekövetkezett megszűnéséig Földesi Imre vetetett.

Szintén a WHO támogatásának köszönhetően ösztöndíjasként a Diczfalussy Egon vezette stockholmi Reprodukciós Endokrinológiai Kutatóintézetben, a híres Karolinska Intézetben dolgozott Bártfai György, Falkay György és Zalányi Sámuel az 1970-es években, akik a hormonális fogamzásgátlók endokrin hatásait és a férfi gonádok endokrin működését kutatták. A WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, különösen az 1970-es és 1980-as években Diczfalussy Egon támogatásának köszönhetően, a klinika több mint 3 évtizeden keresztül számos klinikai kutatómunkában kapcsolódott a nemzetközi élvonalhoz. További, igen jelentős együttműködésre és ragos publikációkra lehetőséget adó kapcsolat volt – ugyancsak az 1970-es években – a Csapó Árpád vezette Reproaktív Endokrinológiai Osztállyal való együttműködés az Egyesült Államokban (Washington University, St. Louis). Ebben az intézetben a korai és középidős terhesség, illetve vetélés endokrin hátterét, ezen belül úttörőként a progeszteron és antiprogeszteron hatású vegyületek diagnosztikus és terápiás szerepét vizsgálták. A Csapó Árpád vezette intézetben dolgozott ösztöndíjasként Herczeg János, majd Resch Béla. A Yale Egyetem (New Haven, CT, USA) Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Huszár Gábor által vezetett Andrológiai kutatórészlegével, Szöllősi János andrológiai munkacsoportja kooperált, több fiatal kolléga rövidebb hosszabb tanulmányúton járt a Yale-en. A Kaáli Nagy Géza meghívására amerikai tanulmányúton járt Bártfai György jelentős nemzetközi kapcsolatot épített ki az Albert Einstein College of Medicine IVF Központjával és a Kaáli doktor által New Yorkban alapított – elsősorban arteficiális reprodukciós módszereket alkalmazó – klinikával is.

Szontágh professzor halála után Sas Mihály lett a Női Klinika igazgatója. Nevéhez fűződik a gyermek-nőgyógyászati endokrinológia megalapozása, amely úttörő jelentőségű volt Magyarországon. Sas Mihály Kovács Lajossal megírta a gyermek- és serdülő-nőgyógyászat első hazai kézikönyvét. Foglalkozott a serdülő lányok hormonális fogamzásgátlásával is (Sas, Kovács 1984). Új rendszert dolgozott ki az infertilitás kivizsgálására, így annak integráns részévé tette az andrológiát. Az andrológiai laboratórium megalapításával nemcsak a női meddőség, hanem a meddő házaspárok komplex vizsgálata vált lehetővé.

Munkatársaival részletesen vizsgálta a Clomiphen citrát farmakokinetikáját és metabolizmusát. Behatóan tanulmányozta a szülés, a korai gyermekágy és a tejelválasztás hormonális változásait. Összefüggést mutatott ki az újszülöttkori hyperbilirubinaemia, valamint az anyatejben szekretálódó szteroid hormonok között. A prolaktin fertilitásban, valamint a terhességben betöltött szerepét Sas Mihály, Koloszar Sándor és Godó György vizsgálta. Terápiás protokollt dolgoztak ki a hyperprolaktinaemiás infertilitás bromokriptinnel történt kezelésére, melynek eredményeként korábban hosszú évekig meddő házaspároknál terhesség következett be (Godó és mtsai. 1989). Godó György és Kertész Ágnes a prolaktint mint stresszhormont tanulmányozták a nőgyógyászati műtétek során. Kimutatták a prolaktin és a kortizol közötti szoros korrelációt, melynek alapján módosították a nőgyógyászati műtétek során alkalmazott aneszteziológiai protokollt. Falkay György és Bárfai György nevéhez kapcsolódik egy diagnosztikus teszt kidolgozása a korai burokrepedés kimutatására. A placenta által termelt ún. extrapituiter prolaktin jelentős mennyiségben van jelen a magzatvízben. Amennyiben a hüvelyváladékban magas koncentrációban mérhető a prolaktin, az a korai burokrepedés egyértelmű bizonyítéka.

A Farmakológiai Intézet Experimentális Kardiológiai munkacsoportja, melyet Papp Gyula vezetett, és a Női Klinika közötti kooperációs kutatási programban abortumokból izolált magzati szíveken elektrofiziológiai paramétereket regisztráltak, valamint vizsgálták a magzati szív farmakológiai reaktivitását. Eredményeik ma is alapvetőek és helytállóak az experimentális farmakológiában. Feltárták, hogy a humán magzati szív hogyan reagál a cardiotonikumokra és egyéb gyógyszerekre, melynek fontos gyakorlati információt is jelentenek a terhesség alatti gyógyszeres kezelésben. Ebben a munkában Resch Béla vett részt, aki vizsgálatait doktori disszertációban foglalta össze.

Az antepartum kardiotokegráfia témakörben Bártfai György írt kandidátusi disszertációt 1983-ban (Bártfai 1983), majd 15 évvel később, az MTA doktori disszertációjának is a kardiotokegráfia és a magzat-anya kommunikáció volt a témája (Bártfai 1999).

A WHO által szervezett multicentrikus klinikai vizsgálatokban a Női Klinika is részt vett, melynek során a proszttaglandinok szerepét tanulmányozták a vetélésindukcióban. Eredményeik hozzájárultak egy nemzetközileg elfogadott és a klinikai gyakorlatban alkalmazható terápiás protokollhoz. Ez a munka Szontágh Ferenc, Szabó Elek, Resch Béla, Herzeg János és Bártfai György nevéhez fűződik (Szontágh és mtsai. 1972). Falkay György in vitro inkubációs rendszerekben tanulmányozta a proszttaglandinok bioszintézisét, metabolizmusát a terhes humán uterusban és placentában. Eredményei kandidátusi értekezésében realizálódtak 1981-ben.

Sas Mihály professzor után Kovács László vette át a klinika irányítását. Igazgatói tevékenysége alatt a nemzetközi kapcsolatok jelentősen bővültek. A WHO-val az együttműködés tovább erősödött. A WHO reprodukciós program szervezésében több alkalommal szerveződött kongresszus nemzetközi részvétellel. Ezek közül a legjelentősebb: „25 years of achievement with the WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction a Symposium to celebrate the 25th anniversary of WHO-HRP and its Collaborative Centres” 13–14 October, 1997, Szeged, Hungary.

A koraszülés diagnosztikája és terápiája napjaink egyik legnagyobb szülészeti kihívása. Gyakorisága 6–16%. A terápiában tocolyticumként a beta2-adrenerg receptor agonistákat alkalmazták először. Kovács László és munkacsoportja Magyarországon elsőként alkalmazta a bétamimetikumokat (terbutalin, fenoterol) a korai fájástevékenység és koraszülés terápiájában.

A klinikofarmakológiai vizsgálatokkal párhuzamosan experimentális állatkísérletes modellen kiderült, hogy azok a bétamimetikumok a leghatásosabbak, melyek a proszttaglandinok bioszintézisét is gátolják. Ezen eredményekre alapozva Falkay György részletekbe menően molekulás farmakológiai módszerekkel tanulmányozta az adrenerg receptorok szerepét a terhes humán uteruson. Eredményeit MTA doktori értekezésében foglalta össze 1995-ben.

A 80-as években a Russel Uclaf gyógyszergyár kifejlesztett egy új antiprogesztogént az RU-486 jelzésű molekulát, melyet Mifepriston néven regisztráltak Franciaországban. A Mifepriston antiprogesztogén és antiglükokortikoid hatással rendelkezik, a progeszteron és glükokortikoid receptorok kompetitív antagonistája. A várható menstruáció elmaradása esetén alkalmazva igen korai abortuszt indukál. Az eredeti koncepció szerint kiválthatja az orális antikoncipiensket. Egyszeri dózisban alkalmazva a menstruáció bekövetkezik. Előnyét abban látták, hogy az orális antikoncipiens mindennapi bevitelével nem kell terhelni a szervezetet. Ennek klinikai vizsgálásában a WHO genfi központjának reprodukcióval foglalkozó osztálya komoly szerepet vállalt.

Az első klinikofarmakológiai vizsgálatokat Szegeden és Stockholmban végezték. Az eredményeiket a két munkacsoport közösen publikálta (Kovács és mtsai. 1984). Mint első klinikai vizsgálat idézettsége 1000 felett van. Mivel a Mifepriston abortív szer, visszaélésekre is adhat alkalmat, ezért a szakmai közvéleményben viharos vitákat váltott ki, elsősorban etikai szempontok miatt. Azok a gyógyszergyárak, melyek új antigesztagén kifejlesztésén dolgoztak, leállították a kutatást. Ezen az sem segített, hogy az ún. Jeruzsálem-deklaráció szerint egyéb indikációs területen is alkalmazhatók (pl. Cushing-szindróma) az antigesztagén és antiglikokortikoid hatású szteroidok. A Mifepristont több országban regisztrálták (pl. USA). Ezen gyógyszer alkalmazásán alapul a gyógyszerrel végzett terhességmegszakítás, mely nemzetközi vizsgálatokkal bizonyítottan kíméletesebb a terhesség első 63 napjában, mint a sebészi beavatkozás, például a vacuum aspiráció. Ma az európai országok többségében ezt a módszert alkalmazzák. Magyarországon a mai napig nem került forgalomba.

A klinika az országban elsők között kapott szülészeti-nőgyógyászati ultrahangkészüléket. Ebben a témában született Pál Attila kandidátusi disszertációja, aki megelőzően Jugoszláviában járt tanulmányúton, majd Németországban volt Humboldt-ösztöndíjas.

Földesi Imre Németországban, Freiburgban volt tanulmányúton és a humán granulóza sejtek működését tanulmányozta és ezt a munkát folytatta hazaérkezése után, ebből a témából írta meg PhD-disszertációját 2000-ben.

A „Reprodukciós egészség” című PhD program az Egyetem Doktori Iskolájának egyik sikeres területe. Ezt a programot először Kovács László, majd az elmúlt 8 évben Bártfai György vezeti. Eddig több mint 30 sikeres PhD védés köthető a programhoz. Új kutatási terület a fogágybetegségek és a koraszülés közötti kapcsolat vizsgálata, mely a Fogászati Klinikával közösen végzett vizsgálatokon alapul.

Az FP5 Európai Unió pályázat keretében az SZTE Női Klinika kutatócsoportja Bártfai György vezetésével 8 európai ország egyikeként bekapcsolódott az European Male Ageing Study (EMAS) programba. A program keretében 2002–2010 között elsősorban a férfi öregedés endokrinológiai aspektusait tanulmányozták 400 önként jelentkező 40–80 év közötti férfin úgy, hogy az első mintavételt követően öt év múlva ismét megvizsgálták a résztvevőket. Ezen európai tanulmány résztvevőjeként epidemiológiai, endokrinológiai, táplálkozás-élettani és genetikai vizsgálati eredmények születtek, a legjelentősebb endokrinológiai vonatkozású megállapításokat a New England Journal of Medicine folyóiratban közzétették.

A meddőség kialakulásában fontos szerepe van a kóros testsúllynak. Az obesitás mind a nők, mind a férfiak esetében a fertilitási képesség csök-

kenéséhez vezet. 1995-ben Falkay György a Női Klinika laboratóriumának vezetőjétpályázat útján kinevezték a Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetébe mint tanszékvezető egyetemi tanárt. Az intézet kutatási programja az experimentális reprodukciós farmakológia lett. A Női Klinikával közösen elnyert Rochefellerpályázat megteremtette a kutatás műszeres és anyagi feltételeit.

A reprodukciós farmakológia témakörben az intézetben folyó kutatások fő irányvonala a korai fájástevékenység és a koraszülés terápiájában alkalmazható új potenciális tocolyticumok kifejlesztése. Az eddiginél hatásosabb új uterus relaxánsok (tocolyticumok) fejlesztése napjaink sürgető aktualitása.

Bár számos tocolyticus hatású szer áll a klinikusok rendelkezésére (magnézium, bétamimetikumok, gesztagének, kalciumcsatorna blokkolók, oxytocin antagonisták, proszttaglandin szintetáz gátlók) a koraszülés gyakorisága nem javult az elmúlt évtizedekben. Hazánkban 8,2% és 11,8% között ingadozik (KSH). Jelenleg is 6–16%.

A koraszülöttellátás óriási terhet jelent a neonatológiai ellátásban. Ma a klinikai gyakorlatban alkalmazott tocolyticumok közül csak egy van, az oxytocin antagonist Atosiban, melyet kimondottan a koraszülés terápiájára kifejlesztettek ki. A többi egyéb indikációs területen alkalmazott szer (pl. bétamimetikumok, kalciumcsatorna blokkolók), melyek uterus relaxáns hatással is rendelkeznek.

Az ok a gyógyszeripar érdektelensége. A korszülés terápiás időtartama 3–4 hét. Ez természetesen nem hoz annyi profitot, mint a krónikus, egy életen át tartó betegségek kezelése (pl. hypertonia, diabetes, neurodegeneratív kórképek). Mindazonáltal új, hatásosabb tocolyticumok fejlesztése a reprodukciós farmakológiát művelők számára napjaink kihívása.

A kutatási koncepciónak új támadáspontot (target) kell találni új hatásmechanizmusú tocolyticumok fejlesztéséhez. A nehézség abban van, hogy a szülést, az uterus kontraktilitását szabályozó ismereteink hiányosak. Terhesség alatt a corpus relaxált, a cervix kontrahált (zárt) állapotban van. Szüléskor egy robbanásszerű változás következik be: a corpus kontrahál, a cervix dilatál. Amennyiben ez korábban következik be, koraszülésről beszélünk. Jelenlegi ismereteink szerint a következő szabályozó mechanizmusok vannak involválva az uterus motoraktivitásának szabályozásában: oxytocinrendszer, adrenergrendszer, proszttaglandinok, ösztrogének, gesztagének, gyulladásos mediátorok.

Farmakológiai logika szerint, ha a bétamimetikumok relaxálják az uterust, az alfa-adrenerg receptor antagonistáknak szintén relaxációt kell kiváltani terhes uteruson. A Gyógyszerhatástani Intézetben igazolták a feltételezést

állatkísérletes vizsgálatokkal. Előnyei a bétamimetikumokkal szemben: nincs deszenzitizáció, alkalmazható hipertóniás terhességben is. Később kimutatták, hogy az alfa1A-adrenerg receptor altípus fontos szerepet játszik a terhes uterus kontraktilitásának szabályozásában paktányban. Humán uterusban az alfa1B-adrenerg receptoroknak van kiemelt szerepe. Alfa1B-adrenerg receptor szelektív antagonistáknak potenciális tocolyticum lehet a jövőben (Ducza és mtsai. 2005).

A bétamimetikumokat ma is alkalmazzák a koraszülés terápiajában. A kezelés kezdetén az uterus kontrakcióit drámaian csökkenti, azonban 24-48 óra után a hatás elmarad és gyakran ún. rebound hatás következik be. Izo-lált terhes patkány uterus modellen azt találták, hogy az elektromos erőter ingerléssel kiváltott ritmikus kontrakciókat a béta2-izgató terbutalin a terhes-ség előrehaladtával egyre kisebb intenzitással gátolja. Eredményeik alapján a terhes patkány uterusban a bétareceptorok deszenzitizációja spontán végbe-megy. Kimutatták ennek mechanizmusát is. A bétamimetikumok csökkentik a G-protein aktivációt, mely progeszteronfüggő (Gáspár és mtsai. 2005).

Hisztokémiai vizsgálatok alapján ismert a terhes uterus adrenerg denervá-ciója. A Gyógyszerhatástani Intézet munkacsoportja ezt funkcionális vizsgálato-kkal is igazolta. Idegingerlés hatására fokozatosan eltűnik az alacsony frek-venciájú ingerlésre adott kontrakciós válasz. Hasonló eredményekre jutottak ún. szuperfúziós vizsgálatokkal is. Ez azonban nem jelenti azt, hogy az uterus nem reagál katekolaminokra, mivel kimutatták az ún. non-synapticus adre-nerg receptorok jelenlétét a terminusban lévő patkányuterusban (Zupkó és mtsai. 2005).

Az intézet eddigi farmakológiai vizsgálatai alapján kimondható az az álta-lános elv, miszerint a tocolyticus hatású anyagok, melyek az uterus relaxációját ereményezik a cervixet kontrahálják (zárt cervix). A jelenség pontos mecha-nizmusa még nem ismert. Feltételezhető, hogy új támadáspontú tocolyticu-moknál is érvényesül a feltárt jelenség.

Kimutatták, hogy az alfa2-adrenoreceptorok stimulálása nem csökkenti az uterus motoraktivitását. Az altípusselektív alfa2A, valamint alfa2C adre-nerg receptor agonisták azonban potenciális tocolyticumok lehetnek a jövőben.

A klinikai terápiában előnyben részesítik az ún. kombinált terápiát. Erre legjobb példa a hipertónia kezelése, melynek során pl. az ACE-gátlót, kalciumcsatorna blokkolót és bétablokkolót kombinációban alkalmazzák. Előnyei: több támadásponton hat, az egyes alkotórészek dózisa csökkent-hető, ennek következtében csökkennek a mellékhatások. Ezen elv alapján a Gyógyszerhatástani Intézetben vizsgálták a klinikai gyakorlatban alkal-mazott tocolyticumok kombinációját különös tekintettel a gesztagénekre.

Kimutatták, hogy mind a hormonálisan indukált, mind a lipopoliszachariddal indukált gyulladásos állatkísérletes koraszülési modellen a progeszteronnal vagy 17 α -OH-progeszteronnal kombinált terbutalin és salmeterol tocolyticus hatása megduplázódott. Elképzelhető, hogy a humán tocolyticus terápiában alkalmazott beta2-agonisták hatása is jelentősen fokozható gesztagénnel (Gálik M. és mtsai. 2008).

A kombinációban alkalmazott nifedipin, terbutalin és progeszteron esetén azt találták, hogy a nifedipin tocolyticus hatását a progeszteron csökkentette, ugyanakkor a terbutalin-nifedipin kombináció szignifikánsan fokozta az uterus relaxációját terhes patkányokon. Azonban ez a szinergizmus csak akkor érvényesül, ha a nifedipin adása megelőzte a terbutalinét. A kísérletekkel igazolt mechanizmus szerint a bétamimetikum aktiválja a G proteineket, fokozódik az intracelluláris cAMP, mely protein kináz A-t aktivál, foszforilálódik a kalciumcsatorna, mely kontrakciót indukál, csökken a nifedipin relaxációs hatása. Amikor a nifedipinkezelés után kapja az állat a terbutalint, a nifedipin blokkolja a kalciumcsatornákat, a terbutalin nem tudja az aktiválni. Humán vizsgálatok szükségesek a feltárt szinergizmus igazolására a jövőben. Amennyiben a feltárt jelenség humán vonatkozásban is beigazolódik, terápiás jelentősége lehet a koraszülésben (Hajagos-Tóth 2009).

A terhesség indukálta diabetes mellitus az egyik leggyakoribb gestációs komplikáció (7%). Kevés információ van azonban a myometrium kontraktilitásáról gesztációs diabetesben. Vizsgálták a streptozotocin indukált diabetes mellitusban a terhes patkány uterus motoraktivitását elektromos térérő ingerléssel, valamint uterotonicumokra és tocolyticumokra adott farmakológiai reaktivitást. Azt találták, hogy experimentális diabetesben a myometrium adrenerg denervációja szignifikánsan hamarabb következik be, és növekszik a myometrium oxytocin érzékenysége, mely koraszüléssel jár. Lényegében a terhesség indukálta diabetesben az uterusban ún. diabeteses neuropathia alakul ki, mely feltehetően humán vonatkozásban is érvényesül, mivel a koraszülési ráta ebben a populációban jelentősen nagyobb. Figyelembe véve, hogy az endogén oxytocin felszabadulás és az oxytocin receptorok denzitása is emelkedett, tocolyticumként az oxytocin antagonistá atosibán alkalmazása javasolt (Spiegl és mtsai. 2009).

A koraszülések kb. 50%-ának oka az intrauterin gyulladás, mely az esetek jelentős százalékában a burokrepedés következménye. Vizsgálták a terhes patkányokon kiváltott adjuváns arthritis hatását a myometrium adrenerg funkcióira. A gyulladásos csoportban szignifikánsan csökkent az elektromos erőtérrel indukált myometrium kontraktilitása, valamint a béta-adrenoceptor mediált relaxáció, ugyanakkor emelkedett az alfa-adrenoceptor által mediált kontrakció.

Amennyiben a feltárt jelenség humán vonatkozásban is bizonyítást nyer a gyulladásos eredetű koraszülésben, a bétamimetikumok alkalmazása nem javasolt, viszont alfa-adrenerg receptor blokkolók alkalmazása hatásos lehet.

A cAMP függő protein kináz az egyik legfontosabb szignálmechanizmus, mely szerepet játszik a myometrium relaxációjában. A béta2-receptor agonisták stimulálják a cAMP szintézist, a myometriumban a foszfodiészterázok inaktíválják a cAMP-t, a bétamimetikum relaxációs hatása lecseng. Az intézet munkahipotézise szerint a gyulladásos sejtekben legaktívabb foszfodiészteráz 4 altípus gátlásával a bétamimetikumok tocolyticus hatása fokozható. A szelektív foszfodiészteráz 4 inhibitor rolipram szignifikánsan fokozta a bétamimetikum tocolytikus hatását oxytocin indukált terhes humán és patkány uteruson *in vitro*. Az eredmények alapján a bétamimetikum + foszfodiészteráz 4 inhibitor kombináció hatásos lehet a korai fájástevékenység és koraszülés kezelésében.

A kalciumcsatornák fontos szerepet játszanak a simaizomsejtek membránpotenciáljának és kontraktilitásának szabályozásában. Az ATP-szenzitív K-csatornák ún. szulfonilurea receptorokat (SUR1, SUR2) tartalmaznak, melyhez K-csatorna openerek, ill. antagonisták kötődve modulálják a csatorna működését, ezáltal farmakológiai hatást fejtenek ki. Ebben a vizsgálatban meghatározták a SUR1 és SUR2 ontogenezisét terhes patkány uterusban RT-PCR, valamint western blot analízissel. Kimutatták mindkét SUR receptor jelenlétét. A SUR1 receptorok markánsan emelkednek koraterhességben, míg a SUR2 expressziója alacsony, és nem változik a terhesség alatt. Az ATP-szenzitív K-csatorna openerek (diazoxid, pinacidil) gátolták az oxytocin indukált kontrakciókat. Az ATP-szenzitív K-csatorna blokkoló glibenclamid antagonizálta a pinacidil és diazoxid indukált relaxációt. Ezen új támadáspont alkalmas lehet új, ún. „pinacidil like” vegyületek kifejlesztésére, melynek terápiás relevanciája lehet a koraszülés terápiájában a jövőben (Lovasz és mtsai. 2011).

Az ATP-binding cassette (ABC) transzporterek minden élő szervezetben expresszálódnak, és alapvető fontosságúak a membrán-transzport folyamatok szabályozásában. Felelősek az ún. multidrug-resistance kialakulásáért, mely a kemoterapeutikumok hatáscsökkenését jelenti. Fontos szerepük van a szervezetben lévő toxikus anyagok eliminálásában is. Az ABC transzporterek egyik nagy csoportja az efflux pumpaféhrék, melyek közül az Abcg2 nagy mennyiségben expresszálódik a reprodukciós szövetekben (placenta, uterus, testis, ovárium). A dihydropyridin típusú kalciumcsatorna blokkoló nifedipint tartják ma az egyik leghatásosabb tocolyticumnak a klinikai praxisban. A nifedipin az Abcg2 efflux fehérje szubsztrátuma, ami azt jelenti, hogy a myometriális sejtekben lévő nifedipint az Abcg2 efflux fehérje „kipumpálja”, mely a tocolyticus hatást csökkenti.

A munkahipotézis szerint, ha az Abcg2 effluxpumpa aktivitását gátoljuk, a nifedipin tocolyticus hatása növelhető. Experimentális alkalmazásra rendelkezésre áll szelektív Abcg2 inhibitor a KO-134. Az in vivo kontraktilitás-vizsgálatok terhes patkányban az mutatták, hogy a nifedipin tocolyticus hatása KO-134-gyel előkezelt állatokon magasan szignifikáns a csak nifedipinnel kezelt (kontroll) csoporthoz képest. Az eredményekből azt a következtetést vonták le, hogy a humán terápiában is alkalmazható Abcg2 inhibitor és nifedipin kombináció alkalmazásával feltehetően igen hatásos tocolysis érhető el a jövőben (Lovasz és mtsai. 2013).

A leírt reprodukciós farmakológiai kutatások szorosan kapcsolódnak a Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertudományok nevű Doktori Iskola-hoz, melynek a Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetben működő alprogramja a „Gyógyszerhatástan, biofarmácia, klinikai gyógyszerészet”. Reprodukciós farmakológiai témában eddig közel 20 PhD-értekezés született.

Irodalom:

- BÁRTFAI GYÖRGY: Antepartum kardiotokográfia. Kandidátusi disszertáció, 1983.
- BÁRTFAI GYÖRGY: Paradigmaváltás a kardiotokográfiában. MTA doktori disszertáció, 1999.
- DUCZA E., KORMÁNYOS Z., RESCH B.E., FALKAY G.: Correlation between the alterations in the mRNA expressions of the alpha1-adrenoceptor and estrogen receptor subtypes in the pregnant human uterus and cervix. *Eur. J. Pharmacol.* 528(1–3): 183–187. 2005.
- GÁLIK M., GÁSPÁR R., KOLAROVSKY-SIPICZKI Z., MÁRKI Á., FALKAY G.: Gestagen treatment enhances the tocolytic effect of salmeterol in hormone-induced preterm labor in the rat in vivo. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198: 311–315. 2008.
- GÁSPÁR R., DUCZA E., MIHÁLYI A., MÁRKI A., KOLAROVSKY-SIPICZKI Z., PÁLDY E., BENYHE S., BORSODI A., FÖLDESI I., FALKAY G.: Pregnancy-induced decrease in the relaxant effect of terbutaline in the late-pregnant rat myometrium: role of G-protein activation and progesterone. *Reproduction* 130(1): 113–122. 2005.
- GODÓ G., KOLOSZÁR S., SZILÁGYI I., DARU S., SAS M.: Experience relating to pregnancy, lactation, and the after-weaning condition of hyperprolactinemic patients treated with bromocriptine. *Fertil. Steril.* 51: 529–531. 1989.

- HAJAGOS-TÓTH J., FALKAY G., GÁSPÁR R.: Modification of the effect of nifedipine in the pregnant rat myometrium: the influence of progesterone and terbutaline. *Life Sci.* 85(15–16): 568–572. 2009.
- KOVACS L., SAS M., RESCH B.A., UGOCSAI G., SWAHN M.L., BYGDEMAN M., ROWE P.J.: Termination of very early pregnancy by RU 486 – an antiprogestational compound. *Contraception* 29: 399–410. 1984.
- LOVASZ N., DUCZA E., GASPÁR R., FALKAY G.: Ontogeny of sulfonylurea-binding regulatory subunits of K(ATP) channels in the pregnant rat myometrium *Reproduction* 142(1): 175–181. 2011.
- LOVASZ N., DUCZA E., ZUPKO I., FALKAY G.: Increase of the uterus-relaxant effect of nifedipine by the Abcg2 efflux protein inhibitor KO134 in the rat in vivo. *In Vivo* 27(3): 363–369. 2013.
- SAS M., KOVÁCS L.: *Gyermekek- és fiatalkori nőgyógyászat*. Medicina, Budapest, 1984.
- SERMONDALE N., FAURE C., FEZEU L., KOLOSZAR S., CZERNICHOW S. ET AL.: BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Human Reproduction Update* 19(3): 221–231. 2013.
- SPIEGL G., ZUPKÓ I., MINORICS R., CSÍK G., CSONKA D., FALKAY G.: Effects of experimentally induced diabetes mellitus on pharmacologically and electrically elicited myometrial contractility. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 36(9): 884–891. 2009.
- SZONTÁGH F., RESCH B., BÁRTFAI GY., HERCZEG J., TEKULICS A.: Prostaglandin PGF2a hatása a terhes uterusra. *Orv. Hetil.* 113: 919–92. 1972.
- WU F.C., TAJAR A., BARTFAI G., FOLDESI I., FEJES I., JIANG M.: Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *New England Journal of Medicine* 363(2): 123–135. 2010.
- Zupkó I., Csonka D., Falkay G.: A rat model for functional characterization of pregnancy-induced denervation and postpartum reinnervation in the myometrium and cervix: a superfusion study. *Reproduction* 130(1): 743–749. 2005.

Gyógynövény- és növényi hatóanyag-kutatások az SZTE Gyógyszerésztudományi Karának Farmakognóziai Intézetében

1. Farmakognóziai kutatások kezdete Szegeden

A farmakognózia a gyógyszerészeti tudományok egyik alapdiszciplínája, a szó a görög *pharmakon* (gyógyszer) és *gignosco* (megismerek) szavakból származik. Ma azt a multidiszciplináris tudományterületet jelenti, amely biológiai eredetű (növényi, állati szervezetből származó vagy mikrobiológiai fermentációval előállított), gyógyászati célra alkalmazott anyagok tanulmányozásával foglalkozik. Magában foglalja a növényi-, állati- és mikrobiális eredetű drogokra és az ezekben előforduló anyagokra vonatkozó biológiai (morfológia, anatómia stb.), kémiai, analitikai és terápiás (etnofarmakológia, fitomedicina) ismereteket.

1.1. Farmakognózia Szegeden a Kar megalakulása előtt

Az egyetem alapítását követően a 2. világháború utánig sem Kolozsvárott, sem Szegeden nem volt önálló tanszéke a farmakognóziának. A kolozsvári múltnak megfelelően a „Gyógyszerismereti Intézet” feladata volt a „Gyógyszerismeret” tantárgy keretében a gyógynövények, drogok oktatása (1921–1940). Az intézetet 1941-ben a „Gyógyszertani Intézettel” összevonták, és 1948-ig a „Gyógyszertani- és Gyógyszerismereti Intézet”, majd 1948-tól a két intézet ismételt szétválasztását követően a „Gyógyszerismereti Intézet” foglalkozott a gyógynövény- és drogismerettel. A kolozsvári tudományegyetemen Jakabházy Zsigmond volt a „Gyógyszerismeret” tanára (1913–1920), utóda, már Szegeden, Issekutz Béla (1920–1936), akit 1937–1945 között Jancsó Miklós követett a „Gyógyszertani és Gyógyszerismereti Intézet” élén. 1945-től rövid ideig a kollégiumot Tukats Sándor, majd Dirner Zoltán oktatta, 1945-től Novák István lett a tárgy előadója, 1947–48-as tanévtől mb. intézetvezetőként, az 1951-ben a tanszékesített „Gyógyszerismereti Intézet” vezetőjeként. Az intézet neve 1954–1999 között

„Gyógynövény- és Drogismereti Intézet” volt, jelenlegi elnevezése „Farmakognóziai Intézet”.

Az önálló Gyógyszerésztudományi Kar 1957-ben alakult meg. Első dékánja Dirner Zoltán és a posztot őt követő Novák István érdeme volt, hogy az Eötvös utcai épületet az Egyetem Tanácsa az Egészségügyi Minisztérium javaslatára a kar rendelkezésére bocsátotta. Az újonnan átalakított épületet 1962. május 18-án vette birtokba a kar, ennek második emeletén került elhelyezésre a Gyógynövény- és Drogismereti Intézet.

1.2. A kar alapításától a közelmúltig (1957–1992)

Novák István volt az intézet első igazgató professzora (1953–1977). Irányítása mellett alakult ki az a profil, mely sok tekintetben napjainkig jellemzi az intézetet. A kar és az intézet szempontjából is kiemelkedő jelentőségű Szendrei Kálmánnak az ENSZ Kábítószerellenőrző Laboratóriumában folytatott szakértői kiküldetése (1974–78), majd Novák professzor nyugdíjba vonulását követően, 1977–91 között Szendrei Kálmán professzor igazgatói kinevezése, aki Genfből tért haza, majd ismét külföldi megbízatást vállalt, s 1986-tól ENSZ vezető tudományos tisztségviselő volt Bécsben 1996. évi ENSZ nyugdíjazásáig. Szendrei professzor külföldi tartózkodása alatt előbb Háznagy András (1977–1979), majd Tóth László egyetemi docens (1984-től 1993-ig) a megbízott tanszékvezetők. Pályázatkírást követően az intézetvezető egyetemi tanári posztot 1993–2007 között, 65 éves koráig Máthé Imre töltötte be. 2007 júniusától Hohmann Judit professzor az intézet vezetője.

Az intézet a gyógynövények kutatását már a 60-as évektől holisztikus szemlélettel végezte, azaz új növényi hatóanyagforrásokat, mindenekelőtt az addig nem vizsgált hazai fajokból izolált vegyületeket és azok kémiai szerkezetének megállapítása mellett biológiai hatásukat is vizsgálták. A növények kiválasztásánál felhasználták a népgyógyászati ismereteket is. Ez a fő hazai gyógynövény-kutatási vonulaton, azaz a gyógyszeripari nyersanyag-növények főleg meghonosítási problémájával foglalkozó kutatási felfogáson messze túlmutatott, s megfelelt az akkoriban kiteljesedő, első-sorban német, valamint angolszász országokban meghatározóvá váló, új szemléletű farmakognóziának. Ekkor terjedtek el azok a nagy hatékonyságú kromatográfiás, spektroszkópiás eljárások, melyek forradalmat jelentettek a természetes anyagok kutatásában. A modern szemlélet meghonosítását Szegeden ebben az időszakban egy lelkes fiatal oktató-kutató csapat megjelenése tette lehetővé.



1. ábra. A Gyógynövény- és Drogismereti Intézet munkatársai 1961-ben, középen Novák István intézetalapító professzor.

2. A „Rutológia” korszaka

1959-ban kezdődött meg a kerti ruta (*Ruta graveolens*) vizsgálatával az a rendkívül termékeny kutatási időszak, amely elvezetett a szegedi intézetben folyó kutatások nemzetközi rangra emelkedéséhez.

A kutatásokat egy népies megfigyelés indította el. A makói kórház egyik orvosa (dr. Rédei Lajos) egy növénymintát juttatott el az intézetbe Novák István professzorhoz, melyet Csongrád megye egyes részein tradicionálisan epegörscsök enyhítésére, illetve megelőzésére alkalmaztak. Kérése az volt, hogy vizsgálják meg, kísérletesen igazolható-e a kivonat spazmolitikus hatása. Farmakológusokkal együttműködve bizonyítást nyert a kivonat görcsoldó hatása, és megtalálták a hatásért felelős anyagokat is (Novák és mtsai., 1965). Az izolált anyagok nagy száma és változatossága következtében a kutatások kiterjedtek a Rutaceae család más fajaira is, majd a későbbiekben más növénycsaládok irányába tovább bővültek.

A *Ruta graveolens* vizsgálata igen eredményesnek bizonyult. A növény föld feletti részéből több mint 20, a gyökeréből több mint 50 anyagot izoláltak, és többségüknek felderítették a szerkezetét (Reisch és mtsai., 1967). A hatóanyagok izolálása és szerkezetmeghatározása intézeti fő profilá vált annak is köszönhetően, hogy intenzív nemzetközi kapcsolat kiépítésére került sor, elsősorban Johannes Reisch professzorral (Münsteri Egyetem, NSZK). Ez a kollaboráció szinte napi, egymásra épülő kutatói együttműködést jelentett, és természetesen számos közös publikációban öltött testet. A Szendrei és

Reisch professzorok barátságán alapuló NSZK és egyéb kapcsolatok 1967-től enyhítették a hazai műszeres háttér hiányát, és valóban nemzetközi szintű korszerű kutatásokat tettek lehetővé. Ez a hidegháborús időszakot követően különlegesnek számított. A rangos nemzetközi folyóiratokban a folyamatos publikálások jól szemléltették az intézeti munka hatékonyságát. Mindemellett gyümölcsöző együttműködés, egyfajta „szegedi specialitás” volt a Gyógyszerhatástani Intézettel való szoros kooperáció, személy szerint elsősorban Szendrei és Minker professzorok együttműködése. Ez a szakmai, baráti kapcsolat lehetőséget biztosított a növényi kivonatok, készítmények hatástani vizsgálatának elvégzésére, és alapja lehetett későbbi ipari kutatásoknak is.

Kutatási vonatkozásban ez a korszak a kerti ruta (*Ruta graveolens*) hatóanyag-vizsgálatában csúcsonyult ki, de kiegészült a rokonsági körébe tartozó *Dictamnus*, *Ptelea*, *Evodia*, *Boenninghausenia* és *Haplophyllum* fajok elemzésével is (Reisch és mtsai., 1970). A vizsgált fajokból nagyszámú új vegyület (alkaloid, kumarin, lignán, alkilamid, flavonoid) izolálására és szerkezetmeghatározására került sor. E korszak egyik kiemelkedő nemzetközi eseménye volt a Szegeden megrendezett Ruta konferencia 1971-ben.

A rutafélék családjának kutatását jelentő „rutológus” korszakot Minker Emil tollából származó, 1996-ban a Magyar Gyógyszerészeti Társaság által kiadott „A szegedi rutológus munkacsoport története” c. élvezetes olvasmányt nyújtó kutatástörténeti kiadvány mutatja be a legteljesebben, laikusnak is rendkívül izgalmas módon. A mű a szakértő barát szemével ismerteti a csoport 34 éves tevékenységét, küzdelmeit, nehézségeit, sikereit, helyzetük alakulását. Minker professzor összeállítása szerint 160 idegen és 60 magyar nyelvű közlemény, 30, túlnyomó többségében rangos nemzetközi folyóiratban megjelent cikk jelzi a kutatócsoport munkásságát ruta tárgykörben 1993-ig. A színvonalas kutatómunkát a disszertációk egész sora mutatja. 1993-ig 46 egyetemi doktori, 6 kandidátusi értekezést védtek meg. Egy MTA doktori disszertáció benyújtására is sor került, melyet a tehetséges, tragikus hirtelenséggel elhunyt kutató, Rózsa Zsuzsanna (1947–1988) készített. Invenciózus kutatóként elsőnek írt akadémiai doktori értekezést hazánkban a farmakognosztai gyógyszerészek közül. Az MTA doktori címet részére post mortem ítéltek oda. Az „Új természetes eredetű vegyületek izolálása és szerkezetvizsgálata” című, 1987-ben benyújtott értekezés a mai olvasó számára is színvonalas, igényes, korszerű munkának számít.

A rutafélék növénykémiái kutatása számos egyéb témával is kiegészült, így az intézet „hivatalos felkérésre” foglalkozott a kenderrel. A munka célja annak tisztázása volt, hogy milyen jegyek alapján különböztethető meg a *Cannabis sativa* és annak indiai variánsa biztonságosan. Megállapították, hogy a rost-

nyerés céljára termesztett hazai kender gyakorlatilag nem tartalmaz káros, élvezeti célra alkalmas anyagokat. A *Cynanchum vincetoxicum* vizsgálatára fungicid hatása, a lándzsás útifű (*Plantago lanceolata*) vizsgálatára pedig antibakteriális hatása miatt került sor. A Discoraceae család egyes fajaiban lévő magas szteroidtartalom miatt terelődött figyelem a hazánkban is előforduló *Tamus communis*-ra. Ezen kutatások legfőbb eredményeként ismertté vált a növényvilágból addig ismeretlen új természetes vegyületcsoport, az egyszerű alkoxi-fenantrénszármazékok csoportja (Reisch és mtsai., 1969).



2. ábra. Novák István emléktáblájának avatása a Gyógyszerésztudományi Karon 1998-ban a koszorút Máthé Imre professzor helyezi el.

3. Kemotaxonómiai kutatások

A '70-es években az intézet Tóth László docens által vezetett munkacsoportja kemotaxonómiai kutatásokkal kezdett foglalkozni. Ennek keretében nagyszámú Scrophulariaceae faj (*Veronica*, *Verbascum*, *Kixkia* stb.) vizsgálatára került sor. Az eredmények alapján értékes következtetéseket vontak le a növények kémiai alapon történő rendszerezésére vonatkozóan, valamint a munkák eredményeként számos eddig fel nem tárt tartalomanyag is ismertté vált. A kemotaxonómia az intézet tevékenységében Máthé Imre professzor tanácskezelői megbízásával később is folytatódott, és az ilyen jellegű kutatások még inkább kiszélesedtek.

4. Ekdiszteroidok kutatása a kezdetektől máig

A '80-as évek végén indult, és mind a mai napig élő téma az ekdiszteroidok kutatása a Chenopodiaceae, Caryophyllaceae, Lamiaceae és Asteraceae családban. Az ekdiszteroidok, melyek a rovarokban fejlődésszabályozó hormon szerepet töltenek be, mint rovarhormonok mezőgazdasági szempontból természetbarrát, környezetkímélő inszekticid-fejlesztések igénye miatt mutatkoztak érdekes vegyületeknek. A rowarembriogenezist, vedlést, diapauzát speciálisan irányító anyagok a rovarok szervezetébe juttatva fejlődési rendellenességet, torzalakúságot, életképtelen formák létrejöttét idézhetik elő, így (az inszekticid-fejlesztésben) a rovarok elleni védekezésben perspektivikus szerek. Farmakológiai vizsgálatuk később további érdekes hatásukra derített fényt, ezek közül a legjelentősebb az ekdiszteroidok fehérjeszintézist fokozó, anabolikus és adaptogén hatása. A növények ekdiszteroidok gazdag forrásai, gyakran több nagyságrenddel nagyobb mennyiségben szintetizálják ezeket a vegyületeket, ezért a Farmakognóziail Intézetben Szendrei Kálmán kezdeményezésével, illetve Báthori Mária irányításával átfogó szűrővizsgálat folyt hazai ígéretes ekdiszteroidforrások felkutatására, a hatóanyag-tartalom értékelésére alkalmas szűrővizsgálati módszer kidolgozására, illetve növényekből történő kinyerésére (Báthori és mtsai., 1982). A Báthori Mária vezette munkacsoport több mint 120 ekdiszteroidot izolált különböző *Silene*, *Serratula*, *Ajuga* és *Chenopodium* fajokból, valamint a *Spinacia oleracea*-ból. Nevükhöz fűződik a növényi ekdiszteroidkutatások hazai tudományos műhelyének megteremtése, amely jelentős nemzetközi elismertséget is szerzett. A sikeres kutatásokat jelzi, hogy a ma ismert természetes ekdiszteroidok mintegy egyharmadát a szegedi kutatócsoport fedezte fel (Báthori és Pongrácz, 2005; Ványolós és Báthori, 2008). A kapcsolódó farmakológiai vizsgálatokban felismerték, hogy az ekdiszteroidok tumorsejtek gyógyszerrezisztenciájának módosításában is hatékony szerek lehetnek. A ma folyó intézeti ekdiszteroidkutatások, melyek vezetője Hunyadi Attila, felszintetikus származékok előállítását célozzák hatás-szerkezet összefüggések megállapításához, és hatásmechanizmus vizsgálatok céljára (Martins és mtsai., 2012).

Az 1980-as években kezdődött az adaptációs készséget javító gyógynövény, a *Leuzea carthamoides* vizsgálata Varga Erzsébet és Hajdú Zsuzsanna részvételével. A kísérletek során fontos hatáshordozó vegyületekként ugyancsak ekdiszteroidokat azonosítottak, stilbének és flavonoidok mellett (Girault és mtsai., 1988). A témában kiváló finn kapcsolatokat ápoltak Galambosi Bertalannal, a Mikkelii Gyógynövénykutató Állomás munkatársával. A finnországi gyógynövény-termesztési kísérletekhez a szegedi csoport biztosította a növényanalitikai hátteret.

5. Celastraceae fajok szeszkviterpénjeinek kutatása

A Farmakognóziai Intézetben jelentős és több éven át futó téma volt *Celastraceae* fajok vizsgálata, szeszkviterpén-észtereik izolálása és szerkezetvizsgálata. A téma Szendrei Kálmán professzor kezdeményezésére indult el, aki az ENSZ Kábítószer-ellenőrző Laboratóriumában végzett munkájának folytatásaként javasolta hazai kecskerágó fajok tanulmányozását. Az ENSZ laboratórium kutatójaként Szendrei professzor egyik fő témája a *Catha edulis* (khat) (*Celastraceae*) pszichotróp hatású anyagainak azonosítása volt. Nevéhez fűződik a növény amfetaminszerű stimuláns anyagának, a katinonnak a felfedezése (Szendrei, 1981). Növénykémiai vizsgálatai során foglalkozott a khatlevél igen bonyolult szerkezetű szeszkviterpén-észtereivel is, szorosan együttműködve a világhírű növénykémikussal, Leslie Crombie professzorral (Nothingham) (Baxter és mtsai., 1979). A taxonómiailag rokon magyarországi kecskerágó (*Euonymus*) fajok vizsgálata hasonló vegyületek előfordulására ígéretesnek mutatkozott. Rózsa Zsuzsanna és Hohmann Judit doktoranduszok bevonásával folytatott növénykémiai vizsgálatokat különféle *Euonymus* fajokkal és nagy szerkezeti változatosságban izolált szeszkviterpéneket a kecskerágó fajok terméseiből (Begley és mtsai., 1986; Hohmann és mtsai., 1994). Néhány izolált szeszkviterpén rovellenes hatását az MTA Növényvédelmi Kutatóintézete vizsgálta, és mutatott ki inszekticid, illetve rovtáplálkozást gátló hatást.

6. Kutatási irányok bővülése a '90-es években: produkcióbiológia, növényi anyagok változékonyságvizsgálata, termesztési kísérletekhez fűződő növényanalitika

Máthé Imre intézetvezető egyetemi tanári kinevezésével 1993-ban a hagyományosan művelt növényi hatóanyag-izolálások új kutatási témákkal egészültek ki. Elsősorban a *Lamiaceae* család fajaira fókuszálva összehasonlító fitokémiai, kemotaxonómiai vizsgálatok kezdődtek meg. Mivel Máthé professzor megtartotta korábbi munkacsoportját is a vácrátóti MTA Ökológiai és Botanikai Kutatóintézetben, egy nagyon szoros és a szakterületen a maga nemében egyedülálló akadémiai-egyetemi együttműködés alakult ki, mely pályázatok, hazai és nemzetközi kapcsolatok terén egyaránt gyümölcsözőnek bizonyult mindkét fél számára. A vácrátóti kísérleti növénygyűjtemény felhasználásával elsősorban a *Salvia*, *Hysopus*, *Melissa*, *Oreganum*, *Stachys*, *Ballota*, *Nepeta*, *Artemisia*, *Galium*, *Amsonia* nemzetség fajainak értékelése folyt a következőkre való tekintettel: produkció és hatóanyag-felhalmozódás vizsgálata a növényi egyedfejlődés során, különböző termőhelyről származó növénypopulációk összehasonlító vizsgálata, összetéte-

lel-emzésekhez analitikai módszerek fejlesztése, kemotaxonómiai megállapítások a kapott adatok alapján (Janicsák és mtsai., 2006; Veres és mtsai., 2007).



3. ábra. A Farmakognózi Intézet munkatársai 2000-ben

7. Diterpének vizsgálata és farmakológiailag követett hatóanyag-izolálások

Az *Euphorbia* fajok diterpénjeinek vizsgálata az '90-es évek közepén indult el az intézetben, és a téma eredményessége miatt egyre inkább kiszélesedett, és egyik meghatározó kutatási területté vált. A vegyületekre a magas biológiai aktivitás, szerkezeti sokszínűség (vázak sokfélesége, magas szubsztituáltság) és a hazai fajok alacsony vizsgáltsága hívta fel a figyelmet. A munkacsoport Hohmann Judit, Vasas Andrea, Rédei Dóra és Csupor Dezső részvételével 10 kutyatej fajjal végzett részletes növénykémiai vizsgálatot, melyeket előzetes diterpéntartalomra történő tesztelés alapján választottak ki. Az intézeti kutatások jelentőségét mutatja, hogy közel 100 új természetes vegyületet írtak le a vizsgált növényekből; elsőként ismerték fel az *Euphorbia* diterpének multi-drog rezisztenciára gyakorolt hatását (melyet hasonló vegyületekről később számos külföldi kutatócsoport is kimutatott) (Hohmann és mtsai., 2002), és egy sikeres gyógyszerfejlesztéshez is hozzájárultak azzal, hogy elsőként izolálták az *Euphorbia peplus*-ból a Picato néven törzskönyvezett keratózisellenes hatású gyógyszerhatóanyagot, az ingenol-3-angelátot (Vasas és mtsai., 2012).

Hasonlóan eredményesek voltak az *Aconitum* fajok diterpén-alkaloidjával végzett kutatások. Ennek keretében új molekulák felfedezésén kívül sor került a vegyületcsoport K^+ , Na^+ -ioncsatornákra kifejtett hatásának részletes tanulmányozására és az ún. lipoalkaloidok toxikológiai és gyulladáscsökkentő

hatásvizsgálatára is. A Csupor Dezső vezette munkacsoport jelentős analitikai módszerfejlesztéseket is végzett (Csupor és mtsai., 2009).

Az elmúlt évtizedben a növényi vegyületek izolálása egyre inkább farmakológiai irányultságúvá vált. Farmakológusokkal kialakított szoros együttműködéseknek köszönhetően lehetőség nyílt növényi extraktumok és izolált tiszta vegyületek biológiai aktivitásának értékelése mellett hatástanilag követett frakcionálásokkal azonosítani a hatásért felelős vegyületeket. A vizsgálatra érdemes fajok kiválasztása irodalmi adatok, népgyógyászati ismeretek mellett szkrínvizsgálatok eredményei alapján történt. Ezt követően különféle kromatográfiával végzett elválasztások, és az itt nyert frakciók bioaktivitásának ellenőrzése vezetett el a hatáshordozó anyagokig. Ilyen vizsgálatok történtek például antitumor hatású *Asteraceae* fajokkal (*Achillea millefolium*, *Artemisia asitica*, *Centaurea jacea*, *C. arenaria*, *Xanthium italicum*, *Conyza canadensis*, *Neurolaena lobata* stb.) (Csupor-Löffler és mtsai., 2009), K^+ -ioncsatornákon ható *Polygonum* fajokkal (Lajter és mtsai., 2013), a gyulladáscsökkentő hatású homoktővissel (*Hippophae rhamnoides*) és a számbogánccsal (*Onopordum acanthium*).



4. ábra. Növénygyűjtés a Mecsekben 2003-ban
A képen: Csupor-Löffler Boglárka, Rédei Dóra, Tóth László,
Szabó László Gy., Hohmann Judit, Máthé Ímre.

8. Új kezdeményezések, jövőbeli tervek

Ami a jövőt illeti, a farmakognózia szakterület további változása körvonalazódik. Az oktatásban és kutatásban – megőrizve az eredeti sajátosságokat, azaz a növényi aspektust és a múlt században markánsná vált kémiai vonatkozásokat –, egyre erőteljesebbé válik a biológiai, hatástani megközelítés. A kutatásnak

továbbra is jelentős feladata az új vegyületek izolálása, a növényi kémiai diverzitás feltárása, s emellett ismeretek szerzése a növényi kivonatok, vegyületek hatásáról, hatásmechanizmusáról, biológiai hasznosulásáról, toxicitásáról, interakcióiról, a gyógynövény alapú termékek értékelési igényeinek szolgálata, bekapcsolódás a termékfejlesztésekbe. A farmakognózia ismételt átalakulása a fitoterápia és a molekuláris biológia irányában mutat új lehetőségeket: a racionális terápia igénye a biológiai jellegű kutatások megerősítését hozza magával. A Farmakognóziai Intézetben ezen új kihívásokra kell felkészülni az utánpótlás célirányos képzése mellett, a kooperációs lehetőségek még intenzívebb kihasználásával. A farmakognózia újabb paradigmaváltás korszakát éli. Ennek felismerése már évtizedes múltra tekint vissza, oktatási megjelenítésére és a mindennapi gyakorlatban való alkalmazása napjainkban valósul meg.

9. Hazai és nemzetközi kapcsolatok

Az intézet mindenkor törekedett a hazai és nemzetközi kooperáció lehetőségeit kihasználni. Hazai vonatkozásban valamennyi gyógynövénykutató hellyel kapcsolatotokat épített ki, és tematikától függően más profilú intézetekkel is gyümölcsöző együttműködést alakított ki. Az intézet munkatársai az elmúlt évtizedben, a teljesség igénye nélkül, az alábbi intézményekkel tartottak, tartanak fenn kutatási kapcsolatokat: MTA Ökológiai és Botanikai, MTA Növényvédelmi, MTA Központi Kémiai Kutatóintézete, Szeged Biológiai Központ, Gyógynövénykutató Rt., Gyógyszerkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapesti Műszaki Egyetem, Corvinus Egyetem, Pécsi Tudományegyetem, Nyugat-magyarországi Egyetem stb. intézeteivel, tanszékeivel közös publikációk formájában is megjelenő kutatás folyt. A Szegedi Tudományegyetem intézetei közül hatástan, analitika, szerves kémia, mikrobiológia stb. témákban alakult ki szoros intézetek közötti együttműködés.

Fontosabb nemzetközi kapcsolatok az elmúlt 10 évből:

Prof. J.P. Girault, Université René Descartes, Laboatoire de Chemie et Biochemie, Paris; Prof. R. Lafont, Ecole Normale Supérieure Laboratoire de Biochemie et Physiologie du Développement, Paris, France; B. Galambosi, Agricultural Research Centre, Mikkeli, Finland; Prof. E. Genova Institute of Botany, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria; D. Malencic, Újvidék, Szerbiai; Prof. G. Blunden, Portsmouth University (Egyesült Királyság); Czigle Sz., Comenius Egyetem, Pozsony (Szlovákia); Prof. Fang-Rong Chang, Graduate Institute of Natural Products Research,

Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, (Tajvan); Prof. Csedő Károly és Laczkó-Zöld Eszter, Farmakognózia Tanszék, Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem (Románia); Prof. Rudolf Bauer, Institute of Pharmaceutical Sciences, Karl-Franzens University, Graz (Ausztria); Maria Jose Umbelino Ferreira, Centro de Estudos de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisszabon (Portugália); Anupam Bishayee, Ohio University; (USA). stb.



5. ábra. Az USA-beli toledói társegyetem dékánjának látogatása a Farmakognóziai Intézetben, a képen: Máthé Imre, Hohmann Judit, Hajdú Zsuzsanna, Johnnie Early, 2007.



6. ábra. A Farmakognóziai Intézet kirándulása az Ilona-vízesésnél (2012).

Jeles események az intézet életében, kitüntetések és elismerések

A Farmakognóziai Intézet két professzorát, Szendrei Kálmánt (2002) és Máthé Imrét (2007) a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetemen Honoris Causa Doktorrá avatták. Prof. Gerald Bludent, a Portsmouth University professzorát

az intézet előterjesztésére a Szegedi Tudományegyetem Doctor Honoris Causa elismerésben részesítette, és a Kar Aranyérmével jutalmazta (2008). Az intézetnek jelenleg 3 professor emeritus/emerita kitüntetettje van, Szendrei Kálmán (1998-tól) és Máthé Imre (2007) és Báthori Mária (2012). Dr. Tyihák Ernő, a kémiai tudomány doktora 2005 óta az intézet címzetes egyetemi tanára, dr. Ujváry István pedig 2014-ben lett az intézet címzetes egyetemi docense. Prof. Fang-Rong Chang (Graduate Institute of Natural Products Research, Kaohsiung Medical University) a Kar Aranyérme kitüntetésben részesült a tajvani és szegedi egyetem intézetei közötti együttműködés létrehozásáért és duális PhD-képzés megszervezéséért.



7. ábra.

Báthori Mária professor emerita (2012).



8. ábra.

Máthé Imre a Magyar Érdemrend Lovagkeresztje kitüntetettje (2012).

Fontosabb kitüntetések, elismerések (2006–2013):

- Tóth László, Augustin Béla-émlékérem, MGYT, 2006
- Máthé Imre, Szebellédy L.-émlékérem, MGYT, 2007
- Szendrei Kálmán, Kazay Endre-émlékérem, MGYT, 2009
- Csupor Dezső, Végh Antal-nívódíj, MGYT, 2010
- Báthori Mária, Augustin Béla-émlékérem, MGYT, 2011
- Báthori Mária, Batthyány-Strattmann László-díj, 2011
- Hohmann Judit, MTA Akadémiai Díj, 2011
- Hohmann Judit, Szebellédy L.-émlékérem, MGYT, 2012
- Máthé Imre, a Magyar Érdemrend Lovagkeresztje, 2012
- Vasas Andrea, Pro Facultate Díj, SZTE GYTK, 2012
- Szendrei Kálmán, Augustin Béla-émlékérem, MGYT, 2013

Irodalom:

- BÁTHORI, M., PONGRÁCZ, Z.: Phytoecdysteroids - From isolation to their effects on humans. *Current Medicinal Chemistry* 12: 153–172. 2005.
- Báthori, M., Tóth, I., Szendrei, K., Reisch, J.: Ecdysteroids in Chenopodiaceae: *Spinacia oleracea* and *Chenopodium Bonus-Henricus*. *Phytochemistry* 21: 236–238. 1982.
- BAXTER, R.L., CROMBIE, L., SIMMONDS, D.J., WHITING, D.A., BRAENDEN, O.J., SZENDREI, K.: The alkaloids of *Catha edulis* (Khat) Part I. Isolation and characterization of eleven new alkaloids with sesquiterpene cores (Cathedulins) from Ethiopian, Kenyan, and Yemeni khat; Identification of the quinone-methide root pigments. *J. Chem. Soc. Perkin I*. 2965–2971 1979.
- BEGLEY, M.J., CROMBIE, I., FLEMING, R.A., WHITING, D.A., RÓZSA, ZS., KELÉNYI, M., HOHMANN, J., SZENDREI, K.: New sesquiterpene esters from *Euonymus verrucosus*: The „Ever” series. X-ray molecular structure of Ever-1. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 535–539. 1986.
- CSUPOR, D., WENZIG, E. M., ZUPKÓ, I., WÖLKART, K., HOHMANN, J., BAUER, R.: Quantitative, qualitative analysis of aconitine-type and lipo-alkaloids of *Aconitum carmichaelii* roots. *J. Chromatogr. A* 1216: 2079–2086. 2009.
- CSUPOR-LÖFFLER, B., HAJDÚ, Z., ZUPKÓ, I., RÉTHY, B., FALKAY, G., FORGO, P., HOHMANN, J.: Antiproliferative effect of flavonoids and sesquiterpenoids from *Achillea millefolium* s.l. on cultured human tumour cell lines. *Phytother. Res.* 23: 672–676. 2009.
- GIRAULT, J.P., LAFONT, R., VARGA, E., HAJDÚ, ZS., HERKE, I., SZENDREI, K.: Ecdysteroids from *Leuzea carthamoides*. *Phytochemistry* 27: 737–741. 1988.
- HOHMANN, J., MOLNÁR, J., RÉDEI, D., EVANICS, F., FORGO, P., KÁLMÁN, A., ARGAY, GY., SZABÓ, P.: Discovery and biological evaluation of a new family of potent modulators of multidrug resistance: reversal of MDR of mouse lymphoma cells by new natural jatropha diterpenoids isolated from *Euphorbia* species. *J. Med. Chem.* 45: 2425–2431. 2002.
- HOHMANN, J., NAGY, G., GÜNTHER, G., ARGAY, GY., KÁLMÁN, A., CZIRA, G.: Isolation and structure elucidation of four new dihydroagarofuran polyesters from *Euonymus sachalinensis*. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 3281–3285. 1994.

- JANICSÁK, G., VERES, K., KAKASY, A.Z., MÁTHÉ, I.: Study of the oleanolic and ursolic acid contents of some species of the Lamiaceae. *Biochem. Syst. Ecol.* 34: 392–396. 2006.
- LAJTER, I., VASAS, A., ORVOS, P., BÁNSÁGHI, S., TÁLOSI, L., JAKAB, G., BÉNI, Z., HÁDA, V., FORGO, P., HOHMANN, J.: Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by extracts of *Polygonum persicaria* and isolation of new flavonoids from the chloroform extract of the herb. *Planta Med.* 79: 1736–1741. 2013.
- MARTINS, A., TÓTH, N., VÁNYOLÓS, A., BÉNI, Z., ZUPKÓ, I., MOLNÁR, J., BÁTHORI, M., HUNYADI, A.: Significant activity of ecdysteroids on the resistance to doxorubicin in mammalian cancer cells expressing the human ABCB1 transporter. *J. Med. Chem.* 55: 5034–5043. 2012.
- NOVÁK, I., BÚZÁS, G., MINKER, M., KOLTAI, M., SZENDREI, K.: Isolierung einiger spasmolytischer Wirkstoffe der *Ruta graveolens*. *Naturwissenschaften* 52: 14. 1965.
- REISCH, J., BÁTHORY, M., SZENDREI, K., MINKER, E., NOVÁK, I.: Stickstoff-freie Phenanthren-Derivate aus dem Rhizom von *Tamus communis* L. *Tetrahedron Letters* 67–68. 1969.
- REISCH, J., SZENDREI, K., MINKER, E., NOVÁK, I.: Rutacridone from *Ruta graveolens*. *Acta Pharm. Suecica* 4: 265–266. 1967.
- REISCH, J., SZENDREI, K., PÁPAY, V., MINKER, E., NOVÁK, I.: Über die Strukturen weiterer Chinolon-/2/-Alkaloide aus *Ptelea trifoliata*. *Tetrahedron Lett.* 1945–1948. 1970.
- SZENDREI, K.: The chemistry of khat. *Bull. Narcotics* 32: 5–35. 1981.
- VÁNYOLÓS, A., BÁTHORI, M.: New perspectives in the analysis of ecdysteroids: A promising group of biologically active steroids. *Current Pharmaceutical Analysis* 4: 162–175. 2008.
- VASAS, A., RÉDEI, D., CSUPOR, D., MOLNÁR, J., HOHMANN, J.: Diterpenes from European *Euphorbia* species serving as a new prototype for natural product-based drug discovery. *Eur. J. Org. Chem.* 5115–5130. 2012.
- VERES, K., VARGA, E., SCHELZ, Z., MOLNÁR, J., BERNÁTH, J., MÁTHÉ, I.: Chemical composition and antimicrobial activities of essential oils of four lines of *Origanum vulgare* subsp *hirtum* (Link) Ietswaart grown in Hungary. *Nat. Prod. Commun.* 2: 1155–1158. 2007.

A vese nem-daganatos betegségeinek a kutatása az SZTE Patológiai Intézetében

Bevezetés

Az 50-es évek elején P. Iversen és C. Brun (Koppenhága, Dánia) kezdte el a belgyógyászati vesebetegségek perkután tűbiopsziás vizsgálatát. A módszer sokat finomodva vált a 60-es évek végére a fehérjevizelés és a vérvizelés diagnosztikus eljárásává: az aspirációval nyert szövethengert fénymikroszkópos speciális festésekkel, megfelelő rögzítés és műgyantába ágyazás után elektronmikroszkóppal, valamint immunkomplexek kimutatására immunfluoreszcens technikával vizsgálják. A vesebiopsziás vizsgálattal szerzett ismeretek, a veseelégtelenség dialysis kezelése, a veseátültetés bevezetése a nem-daganatos vesebetegségek klinikai tudományát és gyakorlatát alakították ki.

Az SZTE Patológiai Intézetében a vese nem-daganatos megbetegedéseinek különböző szempontú klinikopatológiai és kísérletes vizsgálata a 60-as évek elején kezdődött. Metodikai alapjait Ormos Jenő Humboldt-ösztöndíjasként, Németországban végzett tanulmányútja során sajátította el. Vesebiopsziák fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatát végezte, kandidátusi értekezését diabetes nephropathia biopsziás vizsgálata témaköréből írta. Hazatérve évekig nem volt klinikus partnere, a vizsgálati metodika eszközei (fluoreszcens mikroszkóp, elektronmikroszkóp) sem álltak rendelkezésre. A 70-es években sikerült biztosítania a műszerek intézeti telepítését; Sonkodi Sándor belgyógyász, Túri Sándor gyermekgyógyász, Csajbók Ernő és Szenohradzky Pál sebész kollégák pedig a klinikai kivizsgálás részévé tették a felnőttkori és a gyermekkori vesebetegségek, valamint a transzplantált vesék biopsziás vizsgálatát. Mivel a glomeruláris betegségek morfológiai megnyilvánulási formái és klinikopatológiai összefüggései a 70-es évekre jórészt tisztázódtak, Ormos Jenő munkatársaival (Csapó Zsolt, Mágori Anikó, Kemény Éva, Iványi Béla, Nádasdy Tibor, Lászik Zoltán, Kuthi Enikő, Bóti Zsuzsa, Krenács Tibor, Rázga Zsolt) főként a tubulointerstitium és a veseerek, valamint a beültetett vese eltéréseire fókuszált. A vese bakteriális fertőzésével létrehozott kísérletes kutatómunka mikrobiológiai hátterét Lantos Judit biztosította. 1964–2014 között 78 nemzetközi publikáció íródott, 9 PhD-értekezés és 2 MTA doktora értekezés készült. Iványi Béla 4 angol nyelvű könyvfejezetet, 2 egyetemi tankönyvfejezetet írt.

Az átültetett vesében létrejött elváltozások

1962. december 21-én Szegeden élődonoros vesetranszplantációra került sor. Ez volt a világon a 38., a Rajnától keletre pedig az első veseátültetés. Németh András urológus sebész idült pyelonephritis miatt veseelégtelenségben szenvedő 26 éves férfiből 21 éves öccse veséjét ültette be. A transzplantáció műtéttechnikailag sikeres volt, az immunszuppresszió az egész testre és a lépére adott röntgenbesugárzásból és szteroid adásából állt. A beültetett vese a műtét utáni második naptól kezdve működött, naponta 3–5 l, alacsony fajsúlyú vizeletet választott el, és mérsékelten méregtelenített. Hat hét elteltével a vesefunkció fokozatosan romlott, befolyásolhatatlan hypertonia, oedema, uraemia, sepsis alakult ki, és a beteg a műtét utáni 79. napon meghalt. Boncoláskor Ormos Jenő a beültetett, jelentősen megnagyobbodott vesében számos, a vesepapillákig terjedő elhalást észlelt melyet a szövettani vizsgálat szerint idősülő heveny vascularis rejekció okozott. A kilökődés elváltozásainak a leírása a világon az elsők között történt (Ormos és Németh 1964).

Dél-magyarországon a szervezett vesetranszplantációs program 1979-ben indult el. Ha a beültetett vese működésében zavar lép fel, és a klinikai vizsgálatok a zavar okát a veseparenchymában zajló folyamatnak valószínűsítik, ultrahangvezérelt biopsziás vizsgálatra kerül sor. A veseszövethenger különböző szempontú elemzése értékes megfigyeléseket eredményezett, melyeket az alábbiakban részletezünk.

A heveny T-sejtes tubulointerstitialis kilökődés diagnosztikus eltérése a vesecsatornák lymphocytás beszűrődése. A tubulitis morfológiailag az Ormos-munkacsoport által 1983-ban kísérletes pyelonephritisben leírtak szerint jött létre (Nádasdy és mtsai. 1988, Iványi és mtsai. 1983). Makroszkopos haematuria két, biopsziával vizsgált esetében a vörösvértestek a peritubularis kapillárisokból az interstitiumba, majd a tubularis basalis membrán repedésén keresztül a vesecsatornák lumenébe kerültek (Nádasdy és mtsai.. 1989). A világon elsőként figyelték meg, hogy acut T-sejtes tubulointerstitialis rejekcióban a gyulladásos beszűrődés gazdag lehet plasmasejtekben, az észlelet a humoralis immunitás részvételére utalt (Nádasdy és mtsai.. 1991). Allograftban kiújult focalis sclerosis két esetét ismertették, az egyik esetben de novo IgA nephropathia is fennállt (Nádasdy és mtsai.. 1991). Súlyos rejectióban olyan mértékű veseparenchymaduzzadás alakulhat ki, hogy a vese spontán megreped, és a beteg életét csak a sürgős nephrectomia menti meg. A veseduzzadás csökkentése érdekében a klinikai protokollból elhagyták az erőteljes vízhajtást (Szenohradzsky és mtsai. 1999).

A heveny T-sejtes kilökődés, ill. az antitestes kilökődés heveny és idült aktív formája egyaránt károsítja a peritubularis kapillárisokat. A hajszálerek fény-

mikroszkóppal korlátozottan vizsgálhatók. Iványi Béla elektronmikroszkópos vizsgálatai kimutatták, hogy heveny T-sejtes rejekcióban a peritubularis kapillárisok aktiválódnak, az endotheljük megvastagszik, az endothelhez tapadt cytotoxikus T-lymphocyták az endothel lysisét hozzák létre (Iványi és mtsai. 1992). Heveny antitestes rejekcióban a peritubularis kapilláris endothelsejtek cytotoxikus ellenanyagok okozta lysisé, a kapillárisfalak ischemiás eredetű töredeződése, ill. az endothelsejtek apoptosisa észlelhető, a kapillárisokban dominálónan monocyták szaporodnak fel, melyek intrakapillárisan macrophagokká alakulnak (Lipták és mtsai. 2005). Idült antitestes rejekcióban a peritubularis kapillárisok larvált károsodása áll fenn, ennek jeleként a kapilláris basalis membrán körkörös többszöröződik (Iványi és mtsai. 2000). Idült antitestes kilökődésre diagnosztikus, ha az elektronmikroszkópos vizsgálat legalább 3 peritubularis kapillárisban 5–6 körkörös basalis membrán réteget talál (Iványi és mtsai. 2001). Az idült antitestes kilökődés diagnózisának a gyakorisága kétszeresére növekszik, ha a biopsziás minta vizsgálatakor nemcsak fénymikroszkópos és immunfluoreszcens, hanem elektronmikroszkópos vizsgálatra is sor kerül, ugyanis a glomeruláris és a peritubularis kapillárisok korai rejekciós károsodása csak elektronmikroszkóppal ismerhető fel (Iványi 2003). Bár idült antitestes rejekcióban fénymikroszkóppal megfigyelhető a peritubularis kapillárisok basalis membránjának vastaggyá válása, az idült antitestes kilökődés kórismézésében a basalis membrán elektronmikroszkóppal megfigyelhető körkörös többszöröződése megbízhatóbb eredményt ad (Iványi és mtsai. 2011). Az immunológusok által idült rejekció standard kísérletes állatmodelljének tartott modell elektronmikroszkópos vizsgálatokor sem transplantációs glomerulopathiát, sem transplantációs capillaropathiát nem lehetett kimutatni, a modell idült allograft nephropathiának, nem pedig idült rejekciónak felel meg (Hamar és mtsai. 2005).

A beültetett vese kilökődésének a megakadályozásában fordulatot hozott a calcineurin inhibitorok (cyclosporin, tacrolimus) alkalmazása, azonban ezeknek a szereknek fontos mellékhatása a nephrotoxicitás. A heveny, ill. idült toxicitás biopsziás jellegzetességei: a tubulusok izometrikus vacuolisatioja, az arteriolákban „drop out” necrosis, a thromboticus microangiopathia; ill. a nodularis arteriolopathia, a segmentalis glomerulosclerosis, az interstitium csíktolt fibrosisa, ilyen területeken csatorna atrophia. A nephrotoxicitás biopsziás diagnózisa a szer dózisának csökkentését vagy az immunszuppresszió átalakítását eredményezi (Mihatsch és mtsai. 1994, Lipták és Iványi 2006). A beültetett vese diszfunkcióját okozhatja kiújult vagy *de novo* keletkezett glomerulonephritis, ill. az immunszuppresszió következtében reaktiválódott polyoma vírus által kiváltott nephropathia (Iványi 2008, Iványi és

mtsai. 2012, Lipták és mtsai. 2006). Kemény Éva és mtsai. elsőként mutatták ki, hogy a polyoma vírus által kiváltott plasmasejtekben gazdag gyulladásos sejtes infiltrátumban az IgM pozitív plasmasejtek predominálnak, amelyek vesében való előfordulása szignifikáns összefüggést mutat a szérumban lévő polyoma vírus ellen képződött IgM típusú antitestek szintjével (Kemény és mtsai. 2010). A natív vesében, valamint a beültetett vesében létrejövő vese-csatorna-elhalásnak (acut tubularis necrosis) és regenerációnak a morfológiai jellegzetességei eltérnek egymástól (Nádasdy és mtsai. 1995).

A beültetett vesében lappangva zajló folyamatok felismerhetők a vese protokollbiopsziás vizsgálatával; a kilökődés, a pyelonephritis, a calcineurin toxicitás időben történő kezelése javítja a graft túlélést (Szederkényi és mtsai. 2011). A beültetésre kerülő donorvesékben a beültetés időpontjában vett vesebiopsziás anyagban különböző mérvű hypertensív és korral járó nem specifikus morfológiai elváltozások figyelhetők meg, melyek befolyásolhatják a graft működését (Borda és mtsai. 2012, Hopfer és Kemény 2013).

A vese bakteriális fertőzése: malakoplakia, pyelonephritis

Egy 70 éves nőbetegnél veserák klinikai gyanúja miatt végzett nephrectomia patológiai vizsgálatakor egy ritka gyulladásra, malakoplakiára derült fény. Elektronmikroszkópos és kromatográfiás vizsgálattal igazolták, hogy a gyulladásos elváltozásban megjelenő Hansemannsejtek aktív macrophagok, a Michaelis-Guttmantestek pedig elmeszesedett reziduális testek (Csapó és mtsai. 1973). A macrophagokban tárolt glikolipid természetű anyag az *E. coli* baktériumok lipopolysaccharida anyagához hasonlított, ezért a betegség kialakulásában a Gram-negatív baktérium-kiváltotta húgyúti fertőzés szerepét vetették fel. Ebből a megfigyelésből kiindulva a világon elsőként idézték elő kísérletesen malakoplakiát: *E. coli* 075 baktériumok endotoxin-anyagát extrahálták és a lipopolysaccharida kivonatot patkányok veséjébe és heréjébe fecskendezték. Kontrollnak a nempatogén Gram-pozitív *Bacillus megatherium* hasonló módon készített és beadott kivonatát használták. Mivel az *E. coli* baktérium-kivonat körül létrejött gyulladásos válaszreakció morfológiai jellegzetességei egyeztek az emberi malakoplakia képével, a *Bacillus megatherium* körül pedig nem alakult ki Hansemann-sejtes, Michaelis-Guttman-testes granulomatosus reakció, bizonyítottá vált, hogy a malakoplakiát az *E. coli* baktérium lipopolysaccharida anyaga hozta létre (Csapó és mtsai. 1975). Röntgensugár mikroanalízissel vizsgálták a Michaelis-Guttman-testek kémiai összetételét és megállapították, hogy az döntően CAHPO_4 tartalmú (Kuthy és

Ormos 1978). A proximális vesecsatornák a gyulladás környezetében intenzív fagolysosomális aktivitást fejtettek ki, és a Hansemann-sejtekhez váltak hasonlóvá. Ilyen proximális csatorna átalakulás emberben megalocytás interstitialis nephritisben fordul elő (Kuthy és Ormos 1978).

Patkányban egyoldali, két napig tartó ureterlekötéssel vizelet pangást idéztek elő, és a lekötés után intravénásan beadott *E. coli* baktériumok a vesében megtelepedve heveny gennyes pyelonephritist okoztak (Ormos és mtsai. 1968). A modellt a vesecsatornák gyulladásos károsodásának és a tubulitis kialakulásának a megismerésére használták. Az interstitiumban felhalmozódó granulocyta beszűrték a csatornafalakat. A lobsejtek a két szomszédos hámsejt közötti teret infiltrálták, és nem kúsztak a tubulushámsejtek és a tubularis basalis membrán közé. A tight junctionokon a granulocyta nem jutottak keresztül, a gennysejtes cylinderek a csatornafalak rupturája során jöttek létre (Iványi és mtsai. 1983). A vesecsatornák lumenében lévő baktériumokat a csatornahámsejtek a lysosomáikba vették fel. Mivel a csatornahámsejtek fagolysosomáiból hiányzik a myeloperoxidáz-halid rendszer, a kórokozók a lysosomákban nem pusztultak el, sőt elszaporodtak, és a csatornahámsejtek lysisét eredményezték (Iványi és mtsai. 1985). A robbanásszerűen elszaporodó baktériumokat a granulocyta és a macrophagok phagocytosisal és bactericid aktivitással hatástalanították, a baktériumtúlkínálat jeleként a macrophagok fagolysosomáiban myelinfigurás testek perzisztáltak, melyekről immunelektronmikroszkópos vizsgálattal bizonyították, hogy *E. coli* fali antigén pozitívak (Iványi és mtsai. 1990). Humán heveny pyelonephritis biopsziával kórismézett eseteiben szintén látszottak baktériumok a vesecsatorna-hámsejtek fagolysosomáiban, a granulocyta a kísérletes pyelonephritisben megfigyelt módon infiltrálták a vesecsatornákat és okoztak csatornarupturát (Iványi és mtsai. 1988). A peritubularis kapillárisokban az endothelsejtekhez tapadt és degranulálódott neutrophil granulocyta körül az érfal feltöredezett, a kapilláris basalis membrán eltűnt, intra- és extravascularisan fibrin vált ki. Ezt a jellegzetes érkárosodást az aktiválódott neutrophil granulocytaiból felszabaduló lysosomális enzimek hozták létre (Iványi és Thoenes 1987).

Natív vesebetegségek vizsgálata során tett megfigyelések

Ormos Jenő 18 diabeteses betegből származó biopszia elektronmikroszkópos vizsgálata során a világon elsőként írta le, hogy diabeteses nephropathiában nemcsak a glomerulusok basalis membránja, hanem a tubulusok basalis membránja is jelentősen megvastagszik (Ormos és Solbach 1963).

Az amyloidosist hagyományosan primér és szekunder formákra osztják. Az amyloidosis amyloidfibrillum szerinti osztályozását Glenner 1980-ban vezette be. Kemény Éva már 1983-ban veseamyloidosis 13 esetét vizsgálta amyloid AA és amyloid AL tipizálással, káliumpermanganát-tripszin kezelési eljárással (Kemény és mtsai. 1983). A vese myeloma multiplexben többféleképpen károsodhat, a gyakoriság csökkenő sorrendjében alakul ki myelomás cylinder nephropathia, AL-amyloidosis, ill. könnyűlánc nephropathia (Iványi 1990, Iványi és mtsai. 1992). A könnyűlánc nephropathia morfológiai eltéréseinek a leírását Magyarországon elsőként a szegedi vesemunkacsoport ismertette (Iványi és mtsai. 1991). A myelomás cylinder nephropathiáról Iványi Béla kimutatta, hogy a veseelégtelenség a distális nephron károsodásának a következménye, az ún. atubularis glomerulusok kialakulása erre a betegségre nem jellemző (Iványi 1993). A fibrilláris glomerulonephritis és az immuno-tactoid glomerulopathia lehet haematológiai megbetegedés következménye, ezeknek a ritka betegségeknek az elkülönítésére diagnosztikus algoritmust alkalmaztak (Iványi és Degrell 2004).

196 vesebiopszia 78 esetében a renalis basalis membránokban elektronmikroszkóppal konkrementum látszott, ezek EDAX analízissel kalciumfoszfátnak bizonyultak (Mágori és mtsai. 1983). A konkrementum a koncentrikus lamelláris test részjelensége, aránylag gyakori elektronmikroszkópos észlelet, kialakulásában a nephrosis syndromás miliónek és a sclerosisnak van szerepe (Ormos 1995).

127 vesebiopsziában az arteriolákban fénymikroszkóppal észlelhető hyalin elektronmikroszkóppal bazalis membran-anyag szaporulatnak, finomszemcsés depozitumnak, granulovesicularis depozitumnak és egyéb morfológiájú anyagnak bizonyult. A hyalin plasma eredetű és ér eredetű anyagok/struktúrák keveredésének felelt meg (Mágori és mtsai. 1984). Az afferens és az efferens arteriolák kvantitativ ultrastrukturális elváltozásait elemezték hypertensiv arteriolosclerosisban, IgA nephropathiában és normotenzíós kontrollokban. Az IgA nephropathiában észlelhető arteriolosclerosis és a hypertensiv arteriolosclerosis jellegzetességei eltértek egymástól. Az efferens arteriolák megvastagodását észlelték IgA nephropathiában, melyet angiotensin II-közvetítette efferens arteriola vasoconstrictiónak tulajdonítottak (Rázga és mtsai. 1986).

A vékony basalis membrán nephropathia a glomerularis haematuria egyik oka. A diagnózist a glomerularis basalis membrán (GBM) morfológiai vizsgálattal alátámasztott diffúz elvékonyodása biztosítja. Az esetek harmadában azonban a GBM elvékonyodása szegmentális, ilyenkor az ortogonális intercept technika a vékony GBM igazolására nem hasz-

nálható; a diagnózis felállításában az ún. közvetlen mérési módszer a célravezető eljárás (Iványi és mtsai. 2006). A kollagen IV molekula mutációs rendellenességei Alport nephropathiához, máskor vékony basalis membrán nephropathiához vezetnek. 20 haematuriás családban a Col4A3, Col4A4 and Col4A5 gének mutációját vizsgálták. X-kromoszómához kötött Col4A5 mutációt és Alport syndromát 9 családban mutattak ki (Endreffy és mtsai. 2011).

A vesebiopsziák standard vizsgálata fénymikroszkópos, immunfluoreszcens és elektronmikroszkópos technika alkalmazásával történik. A fagyasztott metszeteken végzett immunfluoreszcens vizsgálatot paraffinos metszeteken végzett immunperoxidáz technikával helyettesítették, és az új metodika tapasztalait adták közre (Kemény és mtsai. 1983). A fagyasztott metszetek direkt immunfluoreszcens vizsgálatát különböző vesebetegségek *post mortem* kórismézésére használták; a metodika jobban teljesített, mint a paraffinos metszetek immunperoxidáz vizsgálata (Lászik és mtsai. 1987).

A vesekéreg csatornáinak szegmentspecifikus azonosítására paraffinos metszeten Krenács Tibor és Iványi Béla többes jelöléses technikát dolgozott ki (Krenács és mtsai. 1990, Iványi és Olsen 1991). Acut interstitialis nephritisben a tubulitis elsősorban a distális nephronsegmentumokban, T-sejt-közvetítette heveny tubulointerstitialis rejekcióban pedig a distális kanyarulatcsatornában és a gyűjtőcsatornában jelentkezett (Iványi és mtsai. 1992, Iványi és mtsai. 1993). Acut interstitialis nephritisben a tubulitist dominálónan CD8+ és CD4+ lymphocyták, kisebb számban macrophagok hozták létre, a legfontosabb prognosztikai tényezőnek az interstitialis fibrosis mértéke bizonyult (Iványi és mtsai. 1996). A tubulitis jelenlétét primér vasculáris és glomeruláris vesebetegségek 274 biopsziás esetében elemezték. Súlyos tubulitis fordult elő félholdas glomerulonephritisben és a. renalis stenosisban (Iványi és mtsai. 1995).

Primér Sjögren-syndromában szenvedő 65 beteg veseeltéréseit vizsgálták. 15 betegben észleltek renalis tubularis acidosist. 3 betegnél történt vesebiopszia, egy betegben mesangioproliferatív glomerulonephritis, 2 betegben idült tubulointerstitialis nephritis igazolódott (Pokorny és mtsai. 1989).

Steroidra reagáló, de gyorsan kiújuló nephrosis syndromás, steroid-dependens nephrosis syndromás, valamint steroid rezisztens nephrosis syndromás gyermekekben a levamizol hatását vizsgálták retrospektív tanulmány keretében. A szer csökkentette a proteinuria mértékét, és a steroid összádagját is mérsékelni lehetett (Sümegi és mtsai. 2004).

Az afferens arteriola glomerulusba szájadzásánál az arteriola endothelijének a fenestrációját figyelték meg (Rosivall és mtsai. 1991).

Kazuisztikák

1967-ben egy 11 éves lánynál steroid-dependens nephrosis syndroma jelentkezett. 1969-ben, majd 1972-ben, 1974-ben és 1977-ben vesebiopszia végzésre került sor, 2-es típusú membranoproliferatív glomerulonephritis (dense deposit disease) igazolódott. 1973-ban is történt vesebiopsziás próbálkozás, akkor azonban a szúrás a lépet találta el. A lép basalis membránjaiban elektronmikroszkópos vizsgálattal a glomeruláris basalis membránban létrejött elektrondenz átalakuláshoz hasonló elektrondenz átalakulás látszott, ami arra utalt, hogy a 2-es típusú membranoproliferatív glomerulonephritis szisztémás betegség vesemanifesztációja (Ormos és mtsai. 1979).

Elektronmikroszkóppal kórismézett familiaris tubulointerstitialis nephritis első esete: két testvér és egy rokon vesebiopsziás mintájában Ormos Jenő idült tubulointerstitialis nephritist, elektronmikroszkóppal a vesecsatornák mitochondriumaiban eltéréseket, zárványtestet látott, genetikai vizsgálattal mitochondriális mutáció igazolódott, a betegség anyai ágon öröklődött (Zsurka és mtsai. 1997, Ormos és mtsai. 1999).

Membranosus nephropathiát okozó angiolymphoid hyperplasia esete. A fülön lévő daganatot eltávolították, a nephrosis syndroma elmúlt. Később kimutatták a bőrelváltozásban a HHV8-vírus DNS anyagát, ami alapján feltételezték, hogy virális antigén játszhatott szerepet a membranosus nephropathia kiváltásában (Sonkodi és mtsai. 1987, Kemény és mtsai. 2004).

Membranosus nephropathia és antitubularis basalis membran nephritis együttes előfordulását észlelték egy kisfiúban. A beteg szérumában 58-kD tubulointerstitialis antigénellenes antitest igazolódott. 10 év alatt végstádiumú veseelégtelenség alakult ki, melyet veseátültetéssel kezeltek (Iványi és mtsai. 1998).

Gyulladásos bélbetegségben szenvedő, szulfaszalazinnal kezelt betegben nephrosis syndroma jelentkezett, a vesebiopszia szövettani vizsgálata minimális elváltozású nephropathiát talált. A gyógyszer elhagyásával a nephrosis syndroma elmúlt (Molnár és mtsai. 2009).

Felnőttkorban jelentkező Henoch-Schönlein purpura esetében a bőr és multiplex gastrointestinalis érintettség mellett a gyermekkorinál súlyosabb, mesangialis IgA depositióval járó fokális mesangialis proliferatív glomerulonephritis jelentkezett; a glomerulusok 15%-ában sejtes félhold képződött. A betegség jól reagált az alkalmazott ciklofoszfamid terápiára (Farkas és mtsai. 2008).

Kísérletesen előidézett nem-fertőzőes eredetű vesebetegségek

Ormos Jenő és mtsai. patkányban különböző módon vesecsatorna-elhalást idéztek elő. A modellt a tubulusnecrosis morfológiai jellegzetességeinek a megismerésére és a vesecsatornák regenerációjának a megfigyelésére használták (Ormos és mtsai. 1972, Ormos és mtsai. 1973, Ormos és mtsai. 1975, Sztriha és mtsai. 1975, Bóti és mtsai. 1979, Bóti és mtsai. 1981, Bóti és mtsai. 1982). A csatornahám újraképződött, ha a tubularis basalis membrán épen maradt.

Az L-carnitin vesevédő hatását figyelték meg gentamycin nephrotoxicitás-ban Sprague-Dawley patkányokban (Ding és mtsai. 2002).

Rázga Zsolt és J. Nyengaard (Aarhus, Dánia) nemzetközi együttműködés keretében metodikát dolgozott ki arra nézve, hogy miként lehet meghatározni bármilyen molekula számát a vesecsatorna-hámsejtben (Rázga és Nyengaard 2006). Vizsgálták az angiotenzin (AT1) receptor szubtypusok megoszlását patkányok afferens és efferens arterioláinak renin-pozitív és renin-negatív simaizomsejtjeiben (Rázga és Nyengaard 2008). Candesartan kezelésre patkányban a macula densa melletti vesecsatorna-hámsejtek macula densa típusú sejtekké alakultak. Az átalakulást az angiotensin II AT1 receptorok számának a növekedése jellemezte (Rázga és Nyengaard 2009). Az angiotensin II AT1-A és AT1-B receptorok számát elemezték az afferens és az efferens arteriolákban a renin-szemcsére pozitív és a renin-szemcsére negatív simaizomsejtekben streptozotocin-kiváltotta diabeteses patkányban (Rázga és Nyengaard 2014). Az emberi afferens arteriola fenestrációját leíró vizsgálat folytatásaként Rázga Zsolt Rozivall László (Budapest, SE) munkacsoportjával kollaborálva megfigyelte, hogy az ér permeabilitását jelző ferritinmolekula az afferens arteriolát nem-permeábilis és permeábilis szakaszra különíti el (Rosivall és mtsai. 1999).

Zárszó

A nem-daganatos vesebetegségek biopsziás elváltozásainak az elemzéséhez elengedhetetlen a vesebetegségek patomechanizmusának, klinikai tüneteinek, laboratóriumi eltéréseinek az ismerete, a fénymikroszkóppal, fluoreszcens mikroszkóppal és elektronmikroszkóppal észlelt léziók integrált értékelése, valamint a klinikus és a patológus közötti rendszeres információcsere. Ha ezek a feltételek teljesülnek, lehetőség nyílik a betegségek patomechanizmusának tudományos igényű vizsgálatára. Minden erőnkkel azon vagyunk, hogy az Ormos Jenő egyetemi tanár (1. ábra) által elkezdett, nemzetközi elismertséget hozó nefropatológiai diagnosztika és kutatás folytatódjon.



1. ábra.

Dr. Ormos Jenő az intézet munkatársai által tartott tudományos ülésen 1978-ban (első sor, középen).

Közleményjegyzék:

- ORMOS J., NÉMETH A.: Morphologische Beobachtungen bei der menschlichen Nierentransplantation. *Virchows Arch. path. Anat.* 337: 395–406. 1964.
- NÁDASDY T., ORMOS J., STILLER D., CSAJBÓK E., SZENOH-RADSZKY P.: Tubular ultrastructure in rejected human renal allografts. *Ultrastruct. Pathol.* 12: 195–207. 1988.
- T. NÁDASDY, K. KALMÁR NAGY, E. CSAJBÓK, J. ORMOS: Hematuria of tubular origin. *Ultrastruct. Pathol.* 13: 63–68. 1989.
- T. NÁDASDY, T. KRENÁCS, K.N. KALMÁR, E. CSAJBÓK, K. BODA, J. ORMOS: Importance of plasma cells in the infiltrate of renal allografts. *Path. Res. Pract.* 187: 178–183. 1991.
- T. NÁDASDY, B. IVÁNYI, F. MAROFKA, H. ORVOS, G. MOHÁCSI, J. ORMOS: Two cases of recurrent focal and segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Nephrol. Dial. Transplant.* 6: 375–376. 1991.

- SZENOHRADSZKY P., SMEHÁK G., SZEDERKÉNYI E., MAROFKA F., CSAJBÓK E., MORVAY Z., ORMOS J., IVÁNYI B.: Renal allograft rupture: a clinopathologic study of 37 nephrectomy cases in a series of 628 consecutive renal transplants. *Transplant. Proc.* 31: 2107–21011. 1999.
- IVÁNYI B., HANSEN H.E., OLSEN T.S.: Postcapillary venule-like transformation of peritubular capillaries in acute renal allograft rejection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 116: 1062–1067. 1992.
- LIPTÁK P., KEMÉNY É., MORVAY Z., SZEDERKÉNYI E., SZENOHRADSZKY P., MAROFKA F., TOLDI J., EXNER M., IVÁNYI B.: Peritubular capillary damage in acute humoral rejection: an ultrastructural study on human renal allografts. *Am. J. Transplant.* 5: 2870–6. 2005.
- IVÁNYI B., FAHMY H., BROWN H., SZENOHRADSZKY P., HALLO-RAN P.F., SOLEZ K.: Peritubular capillaries in chronic renal allograft rejection. *Hum. Pathol.* 31: 1129–38. 2000.
- IVANYI B., KEMENY E., SZEDERKENYI E., MAROFKA F., SZENOHRADSZKY P.: The value of electron microscopy in the diagnosis of chronic renal allograft rejection. *Mod. Pathol.* 14: 1200–1208. 2001.
- B. IVANYI: Transplant capillaropathy and transplant glomerulopathy: ultrastructural markers of chronic renal allograft rejection. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18: 655–660. 2003.
- IVANYI B., KEMENY E., RAGO P., LAZAR N., BODA K., MORVAY Z., SZENOHRADSZKY P., SZEDERKENYI E.: Peritubular capillary basement membrane changes in chronic renal allograft rejection: comparison of light microscopic and ultrastructural observations. *Virchows Arch.* 459: 321–330. 2011.
- HAMAR P., LIPTÁK P., HEEMANN U., IVANYI B.: Ultrastructural analysis of the Fisher to Lewis rat model of chronic allograft nephropathy. *Transplant. Int.* 18: 1–8. 2005.
- M.J. MIHATSCH, T. ANTONOVICH, S.O. BOHMAN, R. HABIB, U. HELMCHEN, L.H. NOEL, S. OLSEN, R.K. SIBLEY, É. KEMÉNY, G. FEUTREN: Cyclosporin A nephropathy: standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin. Nephrol.* 41: 23–32. 1994.
- LIPTAK P., IVANYI B.: Primer: histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat. Clin. Pract. Neph.* 2: 398–404. 2006.
- IVANYI B.: A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nat. Clin. Pract. Neph.* 4: 446–457. 2008.
- IVANYI B., DOBI D., KEMENY E., SZEDERKENYI E.: Glomerulonephritis after kidney transplantation. In: Veroux M., Veroux P. (eds)

- Kidney transplantation: challenging the future.* Bentham Science Publisher, The Netherlands, 324–339. 2012.
- LIPTAK P., KEMÉNY E., IVÁNYI B.: Primer: histopathology of polyomavirus-associated nephropathy in renal allografts. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2: 631–636. 2006.
 - KEMÉNY E., HIRSCH H.H., ELLER J., DÜRMÜLLER U., HOPFER H., MIHATSCH M.J.: Plasma cell infiltrates in polyomavirus nephropathy. *Transpl. Int.* 23: 397–406. 2010.
 - T. NÁDASDY, Z. LÁSZIK, K.E. BLICK, D.L. JOHNSON, K. BURST-SINGER, C. NAST, A.H. COHEN, J. ORMOS, F.G. SILVA: Human acute tubular necrosis: a lectin and immunohistochemical study. *Hum. Pathol.* 26: 230–239. 1995.
 - E. SZEDERKÉNYI, B. IVÁNYI, M. MORVAY, P. SZENOHRADESKY, B. BORDA, F. MAROFKA, É. KEMÉNY, G. LÁZÁR: Treatment of subclinical injuries detected by protocol biopsy improves the long-term kidney allograft function: a single center prospective randomized clinical trial. *Transplant. Proc.* 43: 1239–1243. 2011.
 - B. BORDA, E. SZEDERKÉNYI, B. IVÁNYI, M. MORVAY, P. SZENOHRADESKY, B. BORDA, F. MAROFKA, É. KEMÉNY, G. LÁZÁR: Functional and morphological changes in kidneys from marginal donors. *Transplant. Proc.* 44: 2139–42. 2012.
 - HOPFER H., KEMÉNY É.: Assessment of donor biopsies. Review. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 18: 306–12. 2013.
 - CSAPÓ ZS., BARTÓK I., KAHÁN I.L., ORMOS J.: Malakoplakia of the kidney. *Beitr. Pathol.* 148: 407–415. 1973.
 - CSAPÓ ZS., KUTHY E., LANTOS J., ORMOS J.: Experimentally induced malakoplakia. *Am. J. Pathol.* 79: 453–464. 1975.
 - KUTHY E., ORMOS J.: X-ray microprobe analysis of Mischealis-Gutmann bodies in human and experimental malakoplakia. *Am J Pathol* 90:411.422, 1978
 - ORMOS J., MOHÁCSI G., KUTHY E., BÖTI ZS.: Renal cortical tubules in experimental malakoplakia. Phagocytic alteration of tubular epithelium. *Exp. Pathol.* 17: 3–11. 1979.
 - ORMOS J., CSAPÓ ZS., LANTOS J.: Contributions to the development of experimental pyelonephritis. *Acta morph. Acad. Sci. Hung.* 16: 85–101. 1968.
 - IVÁNYI B., ORMOS J., LANTOS J.: Tubulointerstitial inflammation, cast formation, and renal parenchymal damage in experimental pyelonephritis. *Am. J. Pathol.* 113: 300–308. 1983.

- IVÁNYI B., KRENÁCS T., PETRI S.: Phagocytosis of bacteria by proximal tubular epithelium in experimental pyelonephritis. *Virchows Arch. B Cell Pathol.* B 50: 59–70. 1985.
- IVÁNYI B., KRENÁCS T., DOBÓ E., ORMOS J.: Demonstration of bacterial antigen in macrophages in experimental pyelonephritis. *Virchows Arch. B Cell Pathol.* 59: 83–88. 1990.
- IVÁNYI B., RUMPELT H.J., THOENES W.: Acute human pyelonephritis: leukocytic infiltration of tubules and localization of bacteria. *Virchows Arch. A* 414: 29–37. 1988.
- IVÁNYI B., THOENES W.: Microvascular injury and repair in acute human bacterial pyelonephritis. *Virchows Arch. A* 411: 257–265. 1987.
- ORMOS J., SOLBACH H.G.: Beitrag zur Morphologie der Niere bei Diabetes mellitus. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie* 72: 379–418. 1963.
- É. KEMÉNY, G. MOHÁCSI, S. SONKODI, J. ORMOS: Renal amyloidosis. Histological differentiation based on chemical types compared to Reimann's classification. *Zbl. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 128: 379–389. 1983.
- IVÁNYI B.: Frequency of light chain deposition nephropathy relative to renal amyloidosis and Bence Jones cast nephropathy in a necropsy study of patients with myeloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 114: 986–987. 1990.
- IVÁNYI B., VARGA GY., BERKESSY S.: Renal disease in multiple myeloma: a review. *Geriatric Nephrol. Urol.* 2: 25–34. 1992.
- IVÁNYI B., VARGA GY., NAGY J., BERKESSY S., KERESZTÚRI S.: Light chain deposition nephropathy in necropsy material. *Zentralbl. Pathol.* 137: 366–371. 1991.
- IVÁNYI B.: Development of chronic renal failure in patients with multiple myeloma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 117: 837–840. 1993.
- IVÁNYI B., DEGRELL P.: Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19: 2163–2166. 2004.
- MÁGORI A., ORMOS J., FAZEKAS M., SIKLÓS L., SONKODI S., RUDAS L., TURI S.: Concretions in renal basement membranes. *Diagn. Histopathol.* 6: 195–202. 1983.
- J. ORMOS: Concentric lamellar bodies in renal basement membranes. *Ultrastruct. Pathol.* 19: 515–517. 1995.
- A. MÁGORI, J. ORMOS, S. SONKODI, S. TÚRI, J. ZOMBORI, B. IVÁNYI, É. KEMÉNY: Arteriolar lesions in human renal biopsy material with special regard to the ultrastructural changes in the basal lamina network of the vascular wall. *Ultrastruct. Pathol.* 6: 185–198. 1984.
- RÁZGA ZS., IVÁNYI B., ZIDAR N., FERLUGA D., SONKODI S., ORMOS J.: Quantitative ultrastructural study of afferent and efferent

- arterioles in IgA glomerulonephritis and benign nephrosclerosis. *Virchows Arch.* 429: 275–282. 1996.
- IVÁNYI B., PAP R., ONDRIK Z.: Thin basement membrane nephropathy: diffuse and segmental types. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 130: 1533–37. 2006.
 - ENDREFFY E., ONDRIK Z., IVÁNYI B., MARÓTI Z., BERECKZI CS., HASZON I., GYÖRKE ZS., WORUM E., NÉMETH K., RIKKER CS., ÖKRÖS ZS., TÚRI S.: Collagen type IV nephropathy: genetic heterogeneity examinations in affected Hungarian families. *Mol. Cell Probes* 25: 28–34. 2011.
 - É. KEMÉNY, B. IVÁNYI, A. NÉMETH, S. SONKODI: Application of the immunoperoxidase method to formaline fixed, paraffin embedded kidney biopsies. *Zbl. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 128: 119–126. 1983.
 - Z. LÁSZIK, B. IVÁNYI, J. ORMOS: Immunofluorescent examination of the kidney post mortem. *Histol. Histopath.* 2: 13–18. 1987.
 - KRENÁCS T., KRENÁCS L., BOZÓKY B., IVÁNYI B.: Double and triple immunocytochemical labelling at a light microscopic level in histopathology. *Histochem. J.* 22: 530–536. 1990.
 - B. IVÁNYI, S.T. OLSEN: Immunohistochemical identification of tubular segments in percutaneous renal biopsies. *Histochemistry* 95: 351–356. 1991.
 - B. IVÁNYI, N. MARCUSSEN, E. KEMP, T.S. OLSEN: The distal nephron is preferentially infiltrated by inflammatory cells in acute interstitial nephritis. *Virchows Archiv A Pathol. Anat.* 420: 37–42. 1992.
 - IVÁNYI B., HANSEN H.E., OLSEN S.: Segmental localization and quantitative characteristics of tubulitis in kidney biopsies from patients undergoing acute rejection. *Transplantation* 56: 581–585. 1993.
 - B. IVÁNYI, S.J. HAMILTON-DUTOIT, H.E. HANSEN, S. OLSEN: Acute tubulointerstitial nephritis: phenotype of infiltrating cells and prognostic impact of tubulitis. *Virchows Arch.* 428: 5–12. 1996.
 - B. IVÁNYI, N. MARCUSSEN, S. OLSEN: Tubulitis in primary vascular and glomerular renal disease. *Path. Res. Pract.* 191: 1245–1251. 1995.
 - POKORNY GY., SONKODI S., IVÁNYI B., MOHÁCSI G., CSÁTI S., IVÁNYI T., ORMOS J.: Renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* 18: 231–234. 1989.
 - SÜMEGI V., HASZON I., IVÁNYI B., BERECKZI CS., TÚRI S.: Long-term effect of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 19: 1354–60. 2004.
 - ROZIVALL L., RÁZGA ZS., ORMOS J.: Morphological characterization of human juxtaglomerular apparatus. *Kidney Int. Suppl.* 32: 9–12. 1991.

- ORMOS J., MÁGORI A., SONKODI S., STREITMANN K.: Type 2 membranoproliferative glomerulonephritis with electron dense basement membrane alteration in the spleen. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 103: 265–266. 1979.
- G. ZSURKA, J. ORMOS, B. IVÁNYI, S. TÚRI, E. ENDREFFY, M. MAGYARI, S. SONKODI, P. VENETIANER: Mitochondrial mutation as a probable causative factor in familial progressive tubulointerstitial nephritis. *Hum. Genet.* 99: 484–487. 1997.
- J. ORMOS, G. ZSURKA, S. TÚRI, B. IVÁNYI: Familial mitochondrial tubulointerstitial nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 14: 785–786. 1999.
- SONKODI S., JÁRMAY K., KOROM I., KEMÉNY É., SZABÓ É., ÁBRAHÁM GY., SONKODI I., RIBÁRY O., MOHÁCSI G.: Membranous nephropathy accompanied by angiolymphoid hyperplasia of the skin. *Nephron.* 47: 32–35. 1987.
- KEMÉNY E., NAGY SZ., NAGY F., SONKODI S.: Membranous nephropathy accompanied by HHV8-DNA-positive angiolymphoid hyperplasia of the skin with eosinophilia: lack of HHV8 viral DNA in the kidney biopsy. *Clin. Nephrol.* 61: 295–296. 2004.
- IVÁNYI B., HASZON I., ENDREFFY E., SZENOHRADESKY P., PETRI I.B., KALMÁR T., BUTKOWSKI R.J., CHARONIS A.S., TÚRI S.: Childhood membranous nephropathy, circulating antibodies to the 58-kD TIN antigen and anti-tubular basement membrane nephritis: a follow-up during 11 years. *Am. J. Kidney Dis.* 32: 1086–1074. 1998.
- MOLNÁR T., FARKAS K., NAGY F., IVÁNYI B., WITTMANN T.: Sulfasalazine-induced nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis. Letters to the Editor. *Inflamm. Bowel Dis.* 16: 552–553. 2009.
- FARKAS K., MOLNÁR T., NAGY F., TISZLAVICZ L., NÉMETH I., KEMÉNY É., VARGA E., WITTMANN T.: Henoch-Schönlein purpura presenting with multiplex gastrointestinal manifestations and massive nephrotic syndrome in adulthood — a case report. *Central Eur. J. Med.* 3: 521–524. 2008.
- ORMOS J., BILICZKI F., CSAPÓ ZS.: Beitrag zur Ultrastruktur der disseminierten intravascularen Coagulation in der Rattenniere nach Liquoid. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* 10: 152–164. 1972.
- ORMOS J., ELEMÉR G., CSAPÓ ZS.: Ultrastructure of the proximal convoluted tubules during repair following hormonally induced necrosis in rat kidney. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* 13: 1–13, 1973.
- ORMOS J., SZTRIHA L., BÓTI ZS., KUTHY E.: Electron microscopic and cytochemical study of the vacuoles of regenerating renal tubular epithelial cells. *Br. J. exp. Path.* 56: 477–483. 1975.

- SZTRIHA L., BŐTI ZS., ORMOS J.: Histochemical examination of lysosomal enzymes in necrotic proximal renal tubules of albino rats. *Br. J. exp. Path.* 56: 495–501. 1975.
- BŐTI ZS., IVÁNYI B., KÓBOR J., ORMOS J.: Histochemical studies on peroxisomes in regenerating proximal tubules of the kidney. *Br. J. exp. Path.* 60: 72–75. 1979.
- BŐTI ZS., SZTRIHA L., ORMOS J.: Histochemical studies of oxidoreductases in rat kidney regenerating after mercuric chloride injury. *Exp. Path.* 19: 247–256. 1981.
- BŐTI ZS., KÓBOR J., ORMOS J.: Activity of glucosa-6-phosphate in regenerating tubular epithelium in rat kidney after necrosis induced with mercuric chloride: a light and electron microscopic study. *Br. J. exp. Path.* 63: 615–624. 1982.
- DING H., LETOHA A., IVANYI B., PEI-YUANG QING D., DUX L., WANG H-Y., SONKODI S., KOPPLE J.D.: L-carnitine ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17: 2122–2131. 2002.
- ZS. RÁZGA, J.R. NYENGAARD: Stereologic approach to estimate the number of immunogold-labeled molecules in cells of tubules. Analytical and quantitative cytology and histology. *The International Academy of Cytology [and] American Society of Cytology* 28: 54–60. 2006.
- ZS. RÁZGA, J.R. NYENGAARD: Up- and down-regulation of angiotensin II AT1-A and AT1-B receptors in afferent and efferent rat kidney arterioles. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 9: 196–200. 2008.
- ZS. RÁZGA, J.R. NYENGAARD: The effect of angiotensin II on the number of macula densa cells through the AT1 receptor. *Nephron. Physiol.* 112: 37–43. 2009.
- ZS. RÁZGA, G. KOVACS, N. BÓDI, P. TALAPKA, J.R. NYENGAARD: Heterogeneous downregulation of angiotensin II AT1-A and AT1-B receptors in arterioles in STZ-induced diabetic rat kidneys. *Biomed. Research International*, Volume 2014, Article ID 947506
- ROSIVALL L., RÁZGA ZS., MIRZAHOSSEINI S., TORNÓCI L.: Endothelial permeability of the afferent arteriole and its changes as the result of alterations in the activity of the renin-angiotensin system. *J. Am. Soc. Nephrol.* 10 Suppl 11: 172–177. 1999.

Irodalom:

- IVÁNYI B., OLSEN S.: Tubulitis in renal disease. In: *Current Topics in Pathology*, Vol. 88., *Tubulointerstitial and Cystic Disease of the Kidney*. S.M. Dodd (ed.). Springer-Verlag Berlin, 117–144. 1995.
- IVÁNYI B.: Clinicopathology and pathogenesis of glomerular diseases. In: *Nephrology, hypertension, dialysis, transplantation*. Andreoli T.E., Ritz E., Rosivall L. (eds). Hungarian Kidney Foundation, Budapest, 371–396. 2006.
- B. IVANYI: Pathology of kidney allograft dysfunction. In: *Chronic allograft failure: natural history, pathogenesis, diagnosis and management*. N. Ahsan (ed.). Landes Bioscience, Austin, Texas, USA, 222–227. 2008.
- IVANYI B., DOBI D., KEMENY E., SZEDERKENYI E.: Glomerulonephritis after kidney transplantation. In: *Kidney transplantation: challenging the future*. Veroux M., Veroux P. (eds). Bentham Science Publisher, The Netherland, 324–339. 2012.
- IVÁNYI B.: A vese és a húgyutak pathológiája. In: Kopper L., Schaff Zs. (szerk.): *Patológia*. Medicina, Budapest, 931–1010. 2004.
- IVÁNYI B.: A vese és a vizeletelvezető rendszer betegségei. In: Matolcsy A. (szerk.): *A patológia alapjai szókrateszi modorban*. Medicina, Budapest, 249–290. 2011.

Klinikai és experimentális sebészet: múlt, jelen és jövő

Amikor a sebészet klinikai és kísérletes kutatási eredményeiről szólunk, felmerül a kérdés: miért időzünk, ha csak érintőlegesen is, a 100 évvel ezelőtti, tovatűnt idők sebészeténél? Több okból is: egyrészt rá kell döbbernünk, hogy az akkori kérdések némelyike ma is jelen van, sőt ma is megválaszolatlan. A másik ok, hogy a XXI. század eredményeinek alapjait szakmai elődeink akkoriban teremtették meg, azokra épül mai munkánk. A mondás szerint *a ma tudása a holnap tévedése* – s ez éppúgy érvényes napjainkban is, mint a tudomány évszázadai során bármikor. Nem feledjük egy másik, Sushrutának tulajdonított mondás bölcsességét sem: „*A sebészet orvostudomány nélkül csak félszárnyú madár, soha magasra nem emelkedhetik.*”

I. Klinikai sebészet

A Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikája történetének gyökerei, ha csupán a mai értelemben vett korszerű sebészetre gondolunk, 1915-re nyúlnak vissza. Ekkor nevezték ki a M. Kir. Kolozsvári Ferencz József Tudományegyetem Sebészeti Klinikájának élére Vidakovits Kamilló professzort, aki kerek 30 éven át, 1945-ig volt a klinika igazgatója. Erre az időszakra esett a trianoni békediktátum határozata értelmében az egyetem Szegedre helyezése és az új sebészeti klinika felépítése, ahová 1921. július 29-én egyetemi ny.r. tanári kinevezést kapott. Ez a másfél évtized (1915–1930) érthetően nem volt, nem lehetett a tudományos építkezés időszaka. Mégis, a kolozsvári és szegedi évek a gyakorlati sebészet számára felbecsülhetetlen értéket alkottak. A klinika igazgatója és munkatársai szakirodalmi munkásságát két könyv, 65 hazai és külföldi (német) lapokban megjelent közlemény jelzi. A főbb szakterületek, amelyek korukban úttörő jelentőségűek voltak, s részben máig maradtak is, a mellkas-, golyva-, epe- és gyomorsebészet voltak. Talán a sors különös játéka hogy Vidakovits Kamillót 1928-ban és Petri Gábort az 1970-es években a paralytikus ileus, a hűdéses bélelzáródás patomechanizmusa és kezelésének kérdései foglalkoztatták, utóbbi esetben nagy hazai és nemzetközi elismerést hozva a felismerésnek s szerzőjének (Petri és mtsai. 1971).

Az 1940-es évek első felében a szegedi sebészeti klinika már országos, sőt külföldön is ismert és elismert sebészi műhely volt, számos kitűnő vezető sebészt nevelt, akik a további évtizedekben is mind itt, mind más városokban beírták nevüket a magyar sebészet történetébe. 1947 szeptemberé és 1958 márciusa között, Jáki Gyula professzor korszakában a klinika munkásságának fő területe a hasi sebészet és a traumatológia volt. A nagyobb volumenű hasi műtétek közül az első hazai pancreas resectio Sin Lajos, és az ugyancsak első hazai porta-cava shunt Fröhlich Ottó nevéhez fűződik. Új profilként jelent meg az urológia, amelynek számos, műtéttechnikai fejlődése mellett később több, tudományos szempontból is nagy jelentőségű előrelépése következett be. Az 1950-es évek első felében Németh András és Gál György kifejlesztették az első hazai művesekészüléket, amelynek bevezetésével megkezdte működését a művese állomás (Németh és mtsai. 1956). Ezen időszakban a heveny veseelégtelenségben szenvedő betegek az ország számos területéről kerültek rendszeres kezelésre a szegedi klinikára.

A művesekezelések alapfeltétele volt a folyamatos, biztonságos vérellátás. Ennek az igénynek felelt meg a klinika épületében elhelyezett Szegedi Véraladó Állomás, amely e helyen 1951-től 1976-ig működött. Megszervezője és vezetője Gál György volt, aki gyakorló sebészi munkája mellett a Művese Állomást is vezette és mindkét „fiókinézmény” kialakításában, fejlesztésében elévülhetetlen érdemeket szerzett. A Véraladó Állomás tudományos munkásságát magyar nyelven 66, idegen nyelven 41 megjelent tudományos közlemény, 4 könyvfejezet és 2 kandidátusi értekezés mutatja.

Petri Gábor 23 éven át (1958. május–1981. december) volt a klinika igazgató professzora, és 1951. november és 1984. február között, közel 33 éven át igazgatója volt az egyetem Sebészeti Műtéttani Intézetének is. Talán szükségtelen hangsúlyozni, hogy számára ez páratlan lehetőséget, lendületet adott a sebészi kutatás és gyógyítás műveléséhez. Ehhez a korszerű feltételek kinevezésekor sajnos még nem voltak adottak. Az 1950-es években a klinika szakmai színvonala megfelelt ugyan egy jól működő megyei kórház követelményeinek, ám elmaradt bármely nyugateurópai klinikáétól. A klinika korszerű követelményrendszerének megteremtése volt Petri Gábor elsőrendű célja és feladata, amelynek csupán felsorolása is nagy terjedelmű, így e helyen csak a részdiszciplínák időrendi említésére és vezetőinek megemlítésére szorítkozhatunk.

Számos műtét csupán a légcsőbe helyezett tubussal végzett zárt rendszerű gépi altatásban végezhető el. Ábrándy Endre volt az első, sebészből főállású altatóorvossá lett *anesteziológus*. 1958 után, ha nem is kellő ütemben, de

sikerült elérni a létszám szaporodását olyannyira, hogy az altató szakorvosok minden műtőasztalon dolgozhattak, és pl. a szívsebészet feladatainak ellátására külön e célra kiképzett orvosok álltak rendelkezésre. A későbbiekben az aneszteziológusok feladata az intenzív osztályok vezetésével bővült. 1970-ben indult meg Boros Mihály vezetésével a 8 ágyas *intenzív terápiás osztály*, amelyből 1982. november elsejével alakult meg az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet. Ez 1983. július elsejétől mint önálló tanszék működött Boros Mihály professzor vezetésével.

Petri Gábor álma, a *szívsebészet*, 1955 tavaszán valósult meg, átmenetileg az I. Belgyógyászati Klinika egyik osztályrészén, ahol az első zárt szívműtétek történtek 1955. június 13-tól. A szívsebészeti osztály, átkerülve a klinika épületébe, Kovács Gábor professzor vezetésével működött. A szívsebészet Szegeden a világszínvonalat 50 év múlva, 2005-ben érte el. Az immár önálló szívsebészeti osztály vezetője, Bogáts Gábor végezte az első sikeres szegedi szívtranszplantációt.

Mellkasmegnyitással járó tüdőműtéteket 1958 előtt nem végeztek Szegeden. A *mellkas- és tüdősebészet* megindítását Kulka Frigyes kezdte, a mellkassebészeti osztály 1961. április 1-jén nyílt meg. A tuberculosis, valamint a tüdőrák miatt végzett műtétek országos, sőt nemzetközileg is kiemelkedő számot értek el. Létrejött egy jól felszerelt légzésfunkciós laboratórium is, a mellkasi műtétek praeoperatív kivizsgálásának alapvető feltétele. Az osztályon azóta több generáción át számos sebész dolgozott, és a szakma fejlődése töretlen. Az elmúlt években a mellkas megnyitása nélkül végzett ún. thoracoscopos műtétek általánosan elfogadottá váltak, s az országban elsőként alkalmaztak több műtéti eljárást, ilyen a lebenyeltávolítás mini-thoracotomiából, video-thoracoscoposan asszisztált (VATS) thymuseltávolítás és a pectus excavatum rekonstrukciója VATS módszerrel (Furák és mtsai. 2008).

A modern *nyelőcsősebészet* megteremtése a klinikán Imre József nevéhez köthető, aki a legújabb sebészi módszereket angliai tanulmányútja során sajátította el (Imre 1975). A későbbi évtizedekben ez a szakterület is nemzetközi hírűvé vált, sok hazai és külföldi sebész itt tanulta meg a gyomor- és a nyelőcsősebészet alapjait. A nyolcvanas évek elejétől Horváth Örs Péter vette át a profil irányítását. Több új eljárást alkalmazott (pl. epidurális anesztézia, funkcionális nyelőcsővizsgálatok) a korrozív nyelőcsősérülések, rosszindulatú daganatok és a funkcionális nyelőcsősebészeti kórképek ellátásában. Az 1990-es évektől kezdődően a már megváltozott összetételű munkacsoport az országban elsőként alkalmazott számos minimálisan invazív műtéti típust: ilyen a thoracoscopos nyelőcsőmobilizálás,

a nyelőcsődiverticulumok, jóindulatú daganatok, hiatus hernia, achalasia laparoscopos kezelése és a nyelőcső-perforáció endoscopos ellátása (Lázár és mtsai. 2011). Az új műtéti eljárások mellett intenzív klinikai és kísérletes kutatások indultak a nyelőcsősebészet biztonságának javítása és a nyelőcsődaganatok precursorának tartott Barrett-nyelőcső kórtanának, megelőzésének és modern kezelésének vonatkozásában is (Lázár és mtsai. 2003). Az I. sz. Belgyógyászati Klinikával kooperációban megalakult a Barrett munkacsoport, mely az ország közel feléből származó betegeket gondoz, és végez prospektív vizsgálatokat.

Az urológiai osztályt 1954-től Németh András vezette. Sokéves állatkísérleti munka után 1962 decemberében Németh András (operátor), Petri Gábor, Gál György és munkatársaik elvégezték hazánkban az első élő donoros *veseátültetést* (beültetés: Németh–Scultéty–Balogh–Kárpáti, donorból kivétel: Petri–Altorjay–Gál–Fazakas) (Németh 1966). A vese-transzplantációs program több évtizedes szünet után 1979-ben indult újra, immáron megújult környezetben, a klinika új transzplantációs részlegén, Csajbók Ernő és Szenohradzky Pál vezetésével. Napjainkig több mint 1300 cadaver veseátültetés történt és 2006-tól, az ország második centrumaként a minimálisan invazív módszereket alkalmazó élődonoros átültetés is bevezetésre került. Intenzív klinikai vizsgálatok folynak a graft túlélés rövid és hosszú távú eredményeinek javítása céljából: 2002-ben Magyarországon elsőként új diagnosztikus eszközként bevezetésre került a protokoll biopszia, új laboratóriumi paramétereket, biomarkereket határoztunk meg, valamint a metabolikus eltérések kórtani szerepének kutatásában értünk el új eredményeket.

A *vastagbél- és végbélsebészet* 1965 óta az általános sebészen belüli ágazattá vált, megjelentek a modern proctológiai beavatkozások is (Baradnay 1974). Az évtizedek során a sebészi beavatkozások biztonságának növelésére számos új, modern módszer került alkalmazásra (bélelőkészítés, antibiotikum profilaxis, varrógépek). Napjainkban a laparoscopos vastag- és végbélsebészeti beavatkozások jelentik az újdonságot, a klinika a daganatos megbetegedések mellett a gyulladásos bélbetegségek minimálisan invazív sebészi kezelésének országos centrumává vált.

A szegedi *emlősebészet* országos hírűvé vált, a klinika Dél-Magyarország onko-sebészeti központja. A szegedi emlő „onkoteam” nemzetközi standardok szerint működik, 2004-től az EUSOMA hivatalos címével (*Breast Cancer Unit*) rendelkezik. Az emlőrákszűrőprogram magyarországi elindításával a daganatok sebészi ellátása jelentősen megváltozott, új speciális eljárásokat alkalmazva (dróthoro jelölés, ún. „*radioguided occult lesion localisation*”)

lehetővé vált a nem tapintható korai daganatok jelölése és eltávolítása is. Jelenősen csökkenteni lehetett a műtétek kiterjesztését és radikalitását az ún. őrszemnyirokcsomó biopszia alkalmazásával is. E módszerek alkalmazásával kapcsolatosan számos új eredményt publikáltunk és több nemzetközi multicentrikus tanulmányban is részt vettünk (Lázár 2011).

A szervezett *májsebészeti* tevékenység Karácsonyi Sándor professzor intézetvezetői kinevezésével, 1982-ben indult meg, a profilt a későbbiekben Petri András vette át. Az osztály a májsebészet teljes palettája mellett intervenciós radiológiai módszereket is rendszeresen alkalmaz a jó- és rosszindulatú gócos májbetegségek kezelésére (Petri A. és mtsai. 2002).

A *hasnyálmirigy* sebészet bevezetése Karácsonyi Sándor és Farkas Gyula úttörő munkásságának köszönhető. Nemzetközi szinten is kiemelkedő eredmények születtek a heveny nekrotizáló hasnyálmirigy-gyulladás és a krónikus pancreatitis kezelésében, a módosított hasnyálmirigy-fejrezekció a krónikus pancreatitis kezelésére új műtéti eljárásként nemzetközi szinten is elfogadottá vált. Farkas Gyula és munkatársai a cukorbetegség kezelésére emberen foetalis Langerhansszigetsejt átültetésről szóló munkája (Farkas és mtsai. 1997) is páratlan sikert hozott a klinikának. A hasnyálmirigy-gyulladás kórtanának kutatása azóta is a klinika egyik legsikeresebb területei közé tartozik; a hasnyálmirigy-daganat és krónikus pancreatitis kezelési eredményeinek összehasonlító vizsgálata jelenleg is folyik hazai és nemzetközi együttműködések keretében (Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport, UCLA, Karolinska Institute, Pasteur Institute).

Az *érsebészeti* tevékenység is úttörőnek számított az 1960-as években, napjainkban az osztály a régió első számú centruma és képzőhelye. A közelmúltban megkezdődött az endovascularis érrekonstrukciós technikák alkalmazása, s ennek kapcsán egyre emelkedő számban végzünk ún. hybrid műtéteket is.

A klinika munkatársai a kísérletes orvostudományban is aktív kutatómunkát végeznek, a betegség mellett jelentkező problémák megoldására keresve a válaszokat. Ilyen többek között az endotoxin és szeptikus sokk, a heveny hasnyálmirigy-gyulladás, mikrocirkulációs zavarok kutatása.

Mint ahogyan tapasztaljuk, a „sebészeti kutatás” az elmúlt évtizedekben jelentősen átalakult. A hétköznapi napokban a sebészek minden klinikai és alaptudomány módszertanát és eredményeit használják, melyek elsődleges célja a sebészi beavatkozások biztonságának és eredményességének javítása, a betegek megterhelésének csökkentése. Mindezen munkák eredményei alapján 1982 és 2014 között 19 kandidátusi (PhD) értekezés és 3 MTA doktori értekezés született (a bibliográfiai részletek, a közlemények, könyvek, fejezetek adatai megismerhetők a klinika honlapján: www.surg.szote.u-szeged.hu).

II. Kísérletes sebészet



1. ábra. Petri Gábor

Az önálló kísérletes sebészeti – műtéttani intézeteket közel egy időben, 1951–52-ben hozták létre az ország négy egyetemén, így az experimentális sebészeti diszciplína több mint hat évtizedes múltra tekinthet vissza Szegeden is. A szegedi Tájanatómiai és Műtéttani Tanszék vezetésére Petri Gábor kapott megbízást tanszékvezető egyetemi docensi beosztásban. Petri Gábor, a későbbi rektor, akadémikus, a háború után került a szegedi egyetemre, ahol 1945 októberétől kezdett el dolgozni mint gyakornok, de hamarosan tanársegéddé, majd adjunktussá nevezték ki. 1947-ben már egy közel 80 oldalas nagy tanulmányt tett közzé a gyomor- és nyombélfekély keletkezéséről és sebészeti gyógyításának alapelveiről. Ugyanebben az évben egy másik tanulmánya a vagus-resectio kórélettani és klinikai jelentőségéről szolt.

Petri Gábor tudományos munkásságát kezdettől fogva az a funkcionális, fiziológiai megközelítés jellemezte, amely az akkori magyar sebészetből jórészt hiányzott. Tudományos gondolkodásmódját jellemzi, hogy a Magyar Élettani Társaság 1949. évi vándorgyűlésén két előadása szerepelt: „Műtéti shock és antihistamin” és „Az antianaphylaxia hatásmechanizmusa” címmel. Ezekben az években végezte a pyogén bakteriális gyulladás patomechanizmusát

vizsgáló kísérleteit, amelyeket a szakirodalomban még évtizedek múlva is idéztek. 1951-ben a „sebészeti kórtan” tárgyköréből magántanárrá habilitáltak. Amikor ugyanebben az évben sebészeti műtéttani tanszékeket létesítettek, a szegedi intézet vezetőjének szinte magától értetődően őt nevezték ki.

1951. december elsején Petri Gábor szobájában gyűlt össze a leendő Sebészeti Tájanatómiai és Műtéttani Intézet személyzete. Köztük Benczik Mihály, Czipott Zoltán és Ábrándi Endre képviselte az anatómiai, Botos Árpád a klinikai, Tanos Béla pedig a biokémiai és fiziológiai hátteret. Jelen volt néhány orvos is: Kovács Gábor, Ugocsa Gyula, Virágh Kamilla és Nagy Erzsébet. Petri Gábor az első megbeszélésen ismertette progresszív elveit: fiziológiai szemléletet kíván érvényre juttatni a sebészetben, és a mindennapi munkában a kutatás és a klinikum szoros kapcsolatát akarja megteremteni. Nyilvánvaló volt, hogy az intézet nem pusztán tájanatómiai intézet lesz, hanem egy olyan modern kísérletes sebészeti intézet körvonalai bontakoztak ki, amely szoros kapcsolatban van a sebészi gyakorlattal is. Az építkezés a Kossuth Lajos sugárút 35. szám alatti épületben Petri Gábor tervei alapján kezdődött, aki a felszerelés biztosításáról is gondoskodott. 1953. február 23-án volt az új intézet megnyitó ünnepe, Petri Gábort röviddel később, 1953. március 1-jén nevezték ki professzorrá. A tudományos munka már az építkezési időszakában elindult, az intézetben biokémiai, szövettani, fotólaboratórium létesült, volt boncterem az oktatáshoz, egy steril kísérleti műtő és az oktatás részére 4 műtőasztalos terem. Petri professzor az alapítástól számítva 33 évig, 1984-ig állt az intézet élén, s közben 23 éven át az I. sz. Sebészeti Klinikát is vezette. Ezek az évtizedek az eredményes szervező, kutató és gyógyító tevékenység kiteljesedésének időszakát jelentették. A tudományos kutatómunkában mindig kitűnő érzékkel látta meg azokat az aktuális problémákat, amelyek az adott időszakban vizsgálatra méltóak, és amelyek a kutatónak a legidősebb kihívást jelentették. Az új körülmények között is tudományos munkássága tengelyében az a törekvés állt, hogy a magyar sebészetnek évtizedekig sokat hiányolt tudományos és kísérleti bázisát erősítse, és ezzel hozzájáruljon a sebészet tudományos megbecsülésének helyreállításához. E cél érdekében fordult a sebészet fundamentális tudományos kérdései felé, részint experimentális modelleket keresve a sebészet egyes kérdéseinek vizsgálatához, másfelől a kísérleti medicina egzakt módszereit igyekezett adaptálni a klinikai feladatokhoz. Sokrétű munkásságából kiemelendők a bakteriális gyulladás patomechanizmusára vonatkozó már említett vizsgálatai, a gastro-duodenalis fekélyben alkalmazott kombinált műtétek hasznosságának első egzakt kísérletes igazolása, vagy az alacsony perctér-fogattal végzett extracorporalis perfusio shockogen hatásának igazolása abban az időben, amikor a perfusio

még kezdeti időszakát élte. Munkatársaival az évek során számos vizsgálatot végzett a műtégi trauma természetével, a műtét utáni anyagcsere endokrin vonatkozásaival, a só- és vízháztartással, a műtét előkészítéssel és műtét utáni kezeléssel kapcsolatban. Alapvető jelentőségűek a paralytikus ileus patomechanizmusát feltáró vizsgálatai és ezekhez kapcsolódóan e súlyos kórképnek a sympatholysis elvén alapuló általa kifejlesztett hatásos terápiája.

Az orvostudomány példátlan arányú fejlődése a sebészet tudományos alapjait is hihetetlenül kiszélesítette, rövidesen nyilvánvaló lett, hogy a kísérletes sebészet műveléséhez hivatásos, jól képzett, teljes munkaidős kutatókra van szükség, akik hatékonyan tudnak dolgozni az alaptudományok idevágó területén. Petri professzor is ilyen kutatókat vonzott intézetébe, akik kutatócsoportokba szerveződve nemzetközileg elismert eredményeket értek el. Így került az 1960-as években az intézetbe Nagy Sándor (az intézet későbbi vezetője), Tárnoky Klára, Barankay Tamás, Horpácsy Géza, Pórszász János (későbbi pécsi tanszékvezető), a hetvenes években Kovács Tibor, Végh Pál, Jánossy Tamás, Adamicza Ágnes, Latzkovits László, Torday Csilla, Rabloczky György, a nyolcvanas években Kaszaki József, ifj. Boros Mihály (a jelenlegi tanszékvezető), majd később Szabó Andrea. Vezető klinikusok is itt kezdték pályafutásukat, Kovács Gábor, a későbbi szívsebész professzor, Vécsei László neurológus professzor és id. Boros Mihály, az aneszteziológia tanszékvezetője. Az évek során kialakultak az állandó munkacsoportok, a *keringési-shock* kutatási csoport, a *transzplantációs- és tumorimmunológiai* kutatócsoport, és a *sejtbiokémiai* kutatócsoport. Az intézet jelenlegi helyére a Pécsi utcai (ma Szőkefalvi Nagy Béla utca) klinikai sebészeti épülettömbbe az 1960-as években költözött, de az oktatás egy ideig még a régi épületben folyt. A fejlődéssel szükségszerűen velejáró specializálódás ellenére Petri professzor állandóan hangsúlyozta a klinikummal való együttműködés fontosságát. Különböző szakterületekről, egyetemi, valamint külső, vidéki intézetekből érkeztek klinikusok kísérletes sebészeti munka végzésére, közülük számosan a fokozatuk megszerzéséhez szükséges tudományos munkát is itt végezték.

Mi volt a tudomány Petri professzor számára? Talán elsősorban annak a mély és tevékeny humanizmusnak része, egyben eszköze, amely annyira jellemezte őt. Sohasem felejtette el, hogy az orvostudományi kutatások végső célja a beteg emberen való segítség. Tudta, hogy a gyógyítás fejlődése csak a tudomány előrehaladása révén lehetséges. Éppen ezért az orvos számára – ahogy egyszer mondta – a tudomány művelése és az újabb ismeretek megszerzése nem privilégium, és önmagában nem is külön jogcím, hanem kötelesség azok számára, akik képesek rá. Minél többet tud valaki, annál több eredményre számíthat. Az orvosnak kötelessége a beteggel szemben, hogy ismereteit egész

életében gyarapítani igyekezzék. A folytonos tanulás, az újabb és újabb eljárások nyomon követése és bevezetése nemcsak érdeme, de kötelessége is az orvosnak. A tudomány fejlődésétől való elmaradás nemcsak rosszabb rangsorolást jelent, hanem alapjában véve az orvosi fogadalom megszegését. Az orvos mindent köteles megtenni a beteg érdekében: nemcsak azt, amit ő tud, hanem amit a tudomány tud. Ha a kettő nem egyenlő többé, akkor a beteget át kell adnia. A tudomány fejlesztése érzék és rátermettség dolga, de a már felfedezett ismeretek alkalmazása orvosi kötelesség. A tudománnyal szemben az orvosnak kötelessége képességei szerint hozzájárulnia annak fejlesztéséhez. Ez szinte minden orvos számára lehetséges, mivel nemcsak a korszakot alkotó nagy felfedezések viszik előre a tudományt, hanem sokszor apró megfigyelések, kis módosítások is. Az orvostudományi kutatásokban híve volt annak, hogy a betegágnál felmerülő problémákat a kutatóintézetben vizsgálják, majd az eredményt a betegágnál alkalmazzák, de azt is tudta, hogy ez az út gyakran igen hosszú, és helytelen az, ha a tudományos munka minőségéből engedünk. Tudta azt is, hogy a tudomány fejlődése elsősorban saját belső törvényszerűségei szerint történik és ennek módját igen gyakran nem lehet előre megjósolni. Leírta egyszer azt a gondolatát, mely szerint az orvos szándékosan használ az egyes embernek, a tudós sokszor akaratan kívül sokaknak. A tudományt másrésről mint az emberi szellem legkimagaslóbb teljesítményét tisztelte. Iskolájában a híres budapesti Fasori Evangélikus Gimnáziumban ma is megtalálható Böhm Károlynak, a neves magyar filozófusnak emléktáblája, amelyen művének ez a mottója olvasható: „*A szellem a legnagyobb méltóság*”. A szellemi teljesítmény elismerése mellett hirdette azt is, hogy – különösen az orvostudományban – azért, mert valamely kutatás a gyakorlatban való közvetlen, vagy kevés áttétellel történő hasznosításra irányul, attól az a munka még lehet intellektuálisan nagyon kielégítő, és törekedni kell az ilyen vizsgálatokra.

Petri Gábor professzor 1984. február 1-jével köszönt le az intézet vezetői tisztségéről és súlyos betegségben, 1985. július 23-án hunyt el. Utóda Nagy Sándor lett, először megbízott tanszékvezető egyetemi docensként, majd 1984. július 1-jével tanszékvezető egyetemi tanárként. Ő 13 évig állt az intézet élén, és 1997-ben adta át a vezetést ifj. Boros Mihálynak, aki 1998-ig megbízott tanszékvezető egyetemi docensként, azóta pedig tanszékvezető egyetemi tanárként irányítja az intézetet, melynek neve 1976-tól Kísérletes Sebészeti Intézetre, 2000-től Sebészeti Műtéttani Intézetre változott.

A következőkben rövid összefoglalót kísérelünk meg adni az Intézet múlt- és jelenbeli tudományos tevékenységéről. Az összefoglalás csak szemelvényes lehet, de az intézet fennállása óta megjelent publikációink bibliográfiai adatai megtalálhatók honlapunkon, a <http://www.szote.u-szeged.hu/expsur/>

pub_fo.htm helyen, munkatársaink közleményeinek hiánytalan bibliográfiai adatai pedig a Magyar Tudományos Művek Tára <https://vm.mtmt.hu> webhelyen. Itt megtalálhatók a publikációikra történt hivatkozások adatai is, s mindez betekintést nyújt az intézeti kutatómunka nemzetközi visszhangjára. Fontos megemlíteni, hogy amikor Petri professzort megbízták a Sebészeti Műtéttani Intézet szervezésével, akkor ő – saját szavait idézve „*az eredeti instrukcióktól nyomban eltérve korántsem morfológiai, hanem élettani irányú munkákra alkalmas*” kutatóhelyet alakított ki. Az intézet első 5 éves működése során, amely még az eredeti épületben történt, a fő kutatási irányt a műtéti trauma anyagcserevonatkozásainak és ezek befolyásolhatóságának vizsgálata jelentette (lásd Kovács és mtsai. 1957 és későbbi összefoglalásokat, Petri és Kovács 1964, Petri 1984). 1960-tól kezdve sokáig a shockkutatás lett a meghatározó tematika, az eredményekről nagyszámú közlemény született. Megemlítjük a vérzéses shockban még az oligaemiás szakban adott nagy adag glucocorticoid túlélést fokozó és kedvező anyagcsere hatásait (Nagy és mtsai. 1964), valamint ilyen körülmények között kifejtett splanchnikus és vese-véráramlást növelő hatását leíró publikációkat. A véráramlás-fokozódás a szöveti oxigénellátottságot jelző nyirokoxigéntenzio emelkedésével járt. Leírtuk a vérvesztéses shockban jelentkező plazma- és szöveti hisztaminszint emelkedését, amely egy kompenzációs mechanizmusra utal (Nagy és mtsai. 1986). Kollaborációban végzett légzésmechanikai kísérleteink részeként kimutattuk a funkcionális reziduális kapacitás jelentős növekedését vérzéses shockban (Nagy és mtsai. 1983). A másik jelentős kutatási irány a postoperatív paralitikus ileus kezelésének fiziológiai alapokon nyugvó, szimpatolitikus módszereket alkalmazó kidolgozása volt (Petri 1984). Ebben a megközelítésben a lényeg a vegetatív idegrendszeri egyensúly helyreállítása a bélmotilitásban az élettani szintet megközelítő állapotra és nem a paraszimpatikus komponens afiziológias szintre történő stimulálása révén (Petri és mtsai. 1971). 1970-től kezdett működni az immunológiai munkacsoport is az intézetben, amely transzplantációs immunológiai kutatásokkal foglalkozott. Fő területük az antilymphocyta szérum előállításának és a transzplantációs immun reaktivitásra kifejtett hatásainak vizsgálata (Végh 1983), valamint a transzplantációs tolerancia mechanizmusának kutatása volt.

Az 1990-es évek kezdete óta a szervezet átmeneti vérellátási zavara, az ischaemia és a hipoxia következményei, valamint a re-oxigenizációs, reperfüziós szövethárosodás jelenti a legfontosabb kutatási terepet, ahol a kísérletes sebészet számos klinikai szakterület érdeklődési köreit kapcsolta egybe. Fő célterület az egyes szervek, szervrendszerek mikrokeringési károsodása is, és az intrinsic (intracelluláris, mitokondriális reakciók) és extrinsic (pl. komplement

rendszer) aktivációs útvonalakon manifesztálódó steril gyulladásos-reperfúziós válaszreakció ellen hatékony terápiák kidolgozása. Ennek nyomán a munkacsoportok tevékenysége jelentősen átalakult, az immunológiai és szövettényésztési-izotóp laboratóriumok aktivitása fokozatosan csökkent, majd megszűnt, ugyanakkor nagyobb hangsúlyt kapott a *makro- és mikrohemodinamika* kutatása. Az intézet hagyományos „kísérletes sebészeti” profiljai mellett (pl. szepszis és shockkutatás) bekapcsolódtunk neurológiai és urológiai alapkutatásokba is. A jelentősen megújult, korszerű műszeres háttérrel rendelkező keringési laboratóriumot Kaszaki József vezeti, itt rendelkezésünkre áll egy teljesen felszerelt nagyállat- és kisállatműtő, ahol standardizált in vivo modellek és haemodinamikai adatgyűjtő és mérőrendszerek segítségével lehetőség nyílik a vérkeringés komplex monitorozására. A munkacsoportból kikerülő közlemények és eredmények három nagyobb csoportba oszthatók: 1. az értónus és a szívkontraktilitás szabályozása és a mechanizmusok szabályozási zavarai (nitrogén-monoxid – endothelin rendszer) ischaemiában és szepszisben, 2. a folyadék-terápia hatásai, optimalizálása keringési shock alatt, valamint 3. e változásokkal kapcsolatos új diagnosztikai lehetőségek, többek között direkt és indirekt mikrokeringési vizsgálati eljárások kidolgozása (nemzetközi és hazai szakmai kooperációkban, többek mellett Boda Domokos emeritus professzorral közösen). Új, rendkívül használható, *klinikailag releváns állatmodelleket* dolgoztunk ki a szepszis, az ileus, a colitis, vagy a pericardiális tamponád kórtanának és terápiáinak kutatására, s az így kapott eredményekre támaszkodva témavezetőink több sebész és klinikus kolléga tudományos fokozatszerzését irányították.

Jelentősen bővült a kapcsolódó *mikrokeringési* laboratóriumok infrastruktúrája is, az országban első in vivo videomikroszkópos rendszer kiépítése a Humboldt Alapítvány (1998) és a Howard Hughes Medical Institute (1997) jelentős anyagi támogatásával valósult meg. Az eszköztár később további intravitális mikroszkópokkal bővült (OPS, Cytoscan, CLSEM, Optiscan) és az intravitális módszert alkalmassá tettük a legtöbb szerv, köztük a máj, térdízület, húgyhólyag, pleura, mandibula, a tibia csonthártya vagy a vékonybél anatómiai rétegei mikrokeringésének közvetlen megfigyelésére, így a sejtes reakciók, a mikrovaskuláris érátmérő, a kapillárisok áramlási sebességeinek változásai és az érfalak permeabilitási viszonyai is vizualizálhatók. Többek között kimutattuk a megváltozott vazokonstriktor-vazodilatátor mediátor arány meghatározó jelentőségét a fehérvérsejtekhez, neutrofil leukocitákhoz köthető szöveti destrukcióban (Boros és mtsai. 1998). Igazolni lehetett, hogy a vékonybél artériás keringésének elzáródását követően jelentős nyálkahártyakárosodás és hízósejt-degranuláció alakul ki, amit részben a keringő endothe-

lin-1 peptid emelkedett koncentrációja okoz. Ezt a reakciót az endothelin-A (ET-A) receptorok gátlásával jelentősen csökkenteni lehet; a rendkívül hatékony ET-A antagonisták készítmény elvi és gyakorlati létrehozása Baranyi Lajos (korábbiakban az immunológiai csoportja tagja) munkásságához kapcsolódik (Baranyi és mtsai. 1995). A munkacsoportot jelenleg is vezető Szabó Andrea irányításával új alapkutatói eredmények születtek a vékonybél mucosa permeabilitás változásaival, az ischaemiás tolerancia mechanizmusának, az egyes szervek helyi és távoli, azonnali és késői pre- és poszt kondicionálási jelenségeinek vizsgálataiban, de a mozgásszervi betegségek modelljeiben, az osteoporosis mikrokeringési következményeivel kapcsolatosan is.

Szólni kell azokról a kísérletes vizsgálatokról is, melyek a mikro- és makrokeringési csoport, valamint az újonnan kialakított *gáz- és mitokondrium* laboratórium együttműködésével közösen születtek, és jelentős továbblépést jelentenek a biológiai gázok, különösen a metánképződés mechanizmusa és a metán lehetséges biológiai szerepének, jelentőségének megismerése irányában. A metán koncentrációját vagy akár a teljes test metán kibocsátását új módszerrel, az egyetem Optikai és Kvantumelektronikai *Tanszékével közösen* kifejlesztett diódalézeres fotoakusztikus készülékkel vizsgáljuk. Igazoltuk, hogy élettani körülmények között is kimutatható nembakteriális eredetű metánképződés, s ennek mértéke nagyságrendekkel fokozódik a mitokondriális elektrontranszport gátlása következtében. Exogén, normoxiás metáninhaláció jelentősen mérsékelte a vérellátás zavara nyomán kialakuló nyálkahártyakárosodást és a gyulladásos aktivációt, ezért véleményünk szerint a gasztrointesztinális metán hozzájárulhat a vastagbél mucosa homeosztázis normalizálásához.

Mint ismeretes, a kísérletes sebészeti tevékenység fő csoportjait az alapkutatások (felfedezések), fejlesztések (műtéttechnikai újítások), valamint a közösségi szolgálat (oktatás) alkotják. A kutatási eredmények a kezdeti évek óta 41 disszertáció alapjául szolgáltak. Az intézet 2002-ben az European Society for Surgical Research 37. Kongresszusát, míg 1991-ben és 2010-ben a Magyar Élettani Társaság Vándorgyűlését rendezhette meg. Ezek az események egyrészt jelezhetik kutatómunkánk elismertségét, másrészt az alapítók által ránk hagyományozott élettani-kórélettani szemléletmód változatlan képviselését a hazai sebészet tudományos életében.

Irodalom:

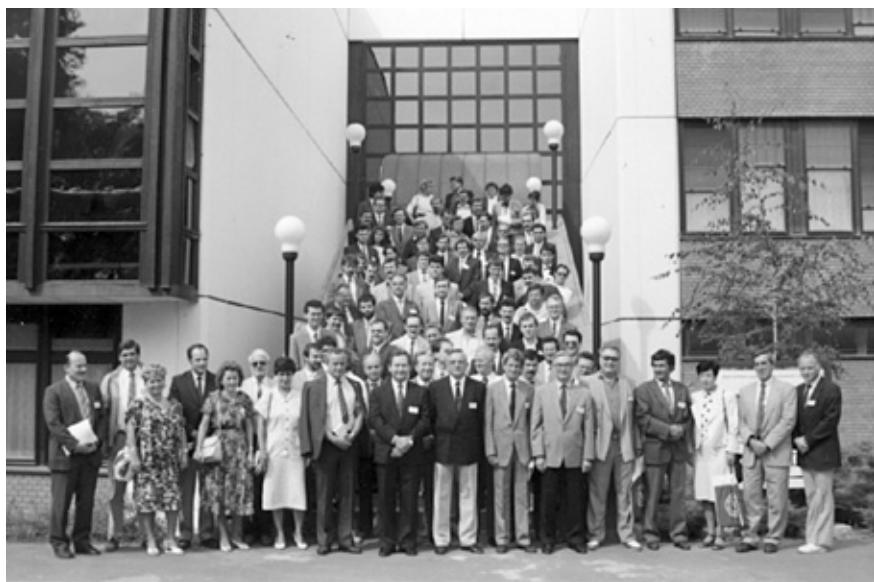
- BARADNAY GY.: Late results of hemorrhoidectomy according to Milligan and Morgan: a follow-up study of 210 patients. *Am. J. Proctol.* 25(5): 59–62. 1974.
- BARANYI L., CAMPBELL W., OHSHIMA K., FUJIMOTO S., BOROS M., OKADA H.: The antisense homology box. A new motif within proteins that encodes biologically active peptides. *Nature Medicine* 1: 894–901. 1995.
- BOROS M., MASSBERG S., BARANYI L., OKADA H., MESSMER K.: Endothelin-1 induces leukocyte adhesion in submucosal venules of the rat small intestine: the effects of selective receptor antagonists. *Gastroenterology* 114: 103–114. 1998.
- FARKAS GY., FÜLÖP ZS., VÖRÖS P.: Long-term function of fetal islet grafting prevents secondary diabetic complications. *Transplantation Proceedings* 29: 743–744. 1997.
- FURÁK J., BÁCS E., GROCHULSKI R., WOLFÁRD A., SZŐKE T., TROJÁN I., CSERNAY E., LÁZÁR GY.: Videoasszisztált minithoracotomiából elvégzett lobectomy mint új műtéti eljárás klinikai gyakorlatunkban. *Magyar Sebészet* 61: 29–32. 2008.
- IMRE J.: *Módszerek és lehetőségek a nyelőcsőműtétek biztonságának és hatásfokának javítására.* Doktori értekezés, Szeged, 1–300. 1975.
- KOVÁCS G., KOVÁCS B., KOVÁTS T., KOVÁCS K., PETRI G.: Effect of surgical stress on saline diuresis in dogs. *Annals of Surgery* 146: 854–863. 1957.
- LÁZÁR GY., KASZAKI J., ÁBRAHÁM SZ., HORVÁTH G., WOLFÁRD A., SZENTPÁLI K., PASZT A., BALOGH Á., BOROS M.: Thoracic epidural anesthesia improves the gastric microcirculation during experimental gastric tube formation. *Surgery* 134: 799–805. 2003.
- LÁZÁR GY., PASZT A., SIMONKA ZS., BÁRSONY A., ÁBRAHÁM SZ., HORVÁTH G.: A successful strategy for the surgical treatment of Boerhaave's syndrome. *Surg. Endosc.* 25: 3613–3619. 2011.
- LÁZÁR GY.: Tailored surgery: Limited breast and lymph node surgery. In: Kahán Zs., Tot T. (eds): *Breast Cancer, a Heterogenous Disease Entity, the Very Early Stages.* Springer, Heidelberg, 185–210. 2011.
- NAGY S., HANTOS Z., KLEBNICZKI J., DEEVERS S.I., ADAMICZA Á., TÓTH I.: Changes of functional residual capacity in hemorrhagic shock. Role of the respiratory muscles. In: Lewis D.H., Haglund U. (eds): *Shock Research,* Elsevier, 111–128. 1983.

- NAGY S., NAGY Á., ADAMICZA Á., SZABÓ I., TÁRNOKY K., TRAUB A.: Histamine level changes in the plasma and tissues in hemorrhagic shock. *Circulatory Shock* 18: 227–239. 1986.
- NAGY S., TÁRNOKY K., PETRI G.: Effect of a water-soluble corticosteroid analogue in experimental hemorrhagic shock. *Journal of Surgical Research* 4: 62–69. 1964.
- NÉMETH A., PINTÉR I., GÁL GY.: Eine einfache Kunstniere. *Z. Urol.* 49: 535–545. 1956.
- NÉMETH A.: *A veseátültetés*. Kandidátusi értekezés. Szeged, 1–205. 1966.
- PETRI A., HÖHN J., HÓDI Z., WOLFÁRD A., BALOGH Á.: Pyogenic liver abscess - 20 years' experience. Comparison of results of treatment in two periods. *Langenbeck's Arch. Surg.* 387: 27–31. 2002.
- PETRI G.: *A sebészet biztonsága*. Akadémiai székfoglaló. Akadémiai Kiadó, Budapest 1984.
- PETRI G., KOVÁCS G.: *A műtéti előkészítés és a műtét utáni kezelés anyagcsere-vonatkozásai*. Medicina Kiadó, Budapest, 1964.
- PETRI G., SZENOHRADSZKY J., PÓRSZÁSZ-GIBISZER K.: Sympatholytic treatment of „paralytic” ileus. *Surgery* 70: 359–367. 1971.
- VÉGH P.: Preparation of antilymphocyte sera and their action on the transplantation immune reactivity. *Ann. Immunol. Hung.* 23: 225–246. 1983.

Helyreállító sebészet, kézsebészet

A kézsebészet Magyarországon fiatal önálló sebészeti ág, története a múlt század 60-as éveitől kezdődik. A Manninger Jenő professzor vezetésével 1959-ben Budapesten elsőként megalakult Kézsebészeti Osztály után az orvosegyetemi városokban és a nagyobb megyei kórházak traumatológiai osztályain kézsebészeti munkacsoportok alakultak. A Sterling Bunnel által lefektetett alapelveket követve speciális műszerparkkal, újszerű atraumatikus műtési technikával, nagy lelkesedéssel kezdődött a munka Szegeden is.

Az itt végzett munka elismertségét jelzi, hogy több szakmai kongresszus és protokolláris esemény is kötődik Szegedhez. 1980-ban Kézsebészeti Kerekasztal megbeszélés volt (ekkor még nem is létezett önálló Kézsebészeti Társaság). Az 1991-ben Szegeden tartott Kézsebészeti Tudományos Ülés alkalmával alakult meg a Magyar Kézsebész Társaság (1. ábra) .



1. ábra. A Magyar Kézsebész Társaság alakuló ülése Szeged, 1991.

Ennek a rendezvénynek a fő témája a végtagreplantáció volt. Ezt követte 2000-ben egy nemzetközi kongresszus, melynek díszvendége Prof. Dr. Göran Lundborg volt Svédországból, amikor ő, majd 2011-ben Prof. Dr. Goo Hyun Baek (Dél-Korea) Honoris Causa oklevelet vehetett át.

Dr. Endrődi János a szegedi kézsebészeti munkacsoport első vezetője 2003-ban a Kézsebész Társaság által alapított „Pro Memoria Chirurgiae Manus Hungarica” emlékéremben részesült, és 2012-ben a szegedi rendezvényen prof. emeritus dr. Renner Antal a magyar kézsebészet doyenje mellett a szerző, dr. Pintér Sándor vehette át „A kézsebészetért” emléklakettet.

Prof. dr. Simonka János Aurél a Traumatológiai Klinika első igazgatója a kezdetektől a Kézsebész Társaság elnökségi tagja, 1999–2004 között pedig elnöke volt. Simonka professzor szervezője volt a 2004-ben Budapesten rendezett magyarországi Kézsebészeti Világkongresszusnak.

A szegedi klinika munkatársai rendszeres látogatói a hazai és nemzetközi kongresszusoknak. Az oktatásban és a gyakorló orvosok továbbképzésében is jelentős szerepet vállalva, az ezredforduló után szinte évente a szegedi Traumatológiai Klinika rendezi a kézsebészeti szakvizsgáláshoz szükséges előkészítő tanfolyamokat és gyakorlati képzést.

A szegedi kézsebészet és helyreállító sebészet kiváló sebészi kvalitásokkal bíró úttörői dr. Endrődi János, dr. Dósa Gábor, dr. Dóró Géza, dr. Simonka János Aurél és dr. Kiss Gyula, akik a prof. dr. Edgar Biemer müncheni klinikáján és prof. dr. Hanno Millesi bécsi intézetében töltött tanulmányútjaik után újult lelkesedéssel végezték munkájukat. A szegedi dr. Simonka János Aurél vezette munkacsoport nevéhez fűződik az első lábujjátültetés a hüvelykujj elvesztése miatt (Simonka J. A., mtsai. 1981). Dr. Kiss Gyula végzett először érző pulpalebeny-plasztikát részleges hüvelykujjcsonkolás után.

Az emberi kéz különleges értéke a hüvelykujj szembefogó képessége a többi ujjal. Ha valaki elveszíti hüvelykujját, a tárgyak megfogása, megtartása, a kapaszkodás, a finom érzékelő tapintás lehetetlenné válik. A kéz értéke ezzel jelentősen csökken. Fejlett kézsebészeti technika és mikrosebészeti jártasság, teammunka szükséges az ilyen sérültek sikeres műtéti ellátásához. A replantáció során egy alkalmi seb ellátását, a szövetek újraegyesítését végezzük. Ha a roncsolódás nagymértékű, helyreállítás nem lehetséges. Egy lábujj-transzplantáció során a lábujjat ép környezetéből olyan körültekintő, biztonságos technikával kell leválasztani, hogy a csupán milliméter átmérőjű erek és idegek sikerrel egyesíthetők legyenek a befogadó helyen.

A szegedi kézsebészek úttörő munkájába kapcsolódott be dr. Varga Endre, dr. Császár József és dr. Pintér Sándor. A napi klinikai munka mellett részvételükkel kutatások indultak a sebészi technikák, az anatómiai struktúrák, a regeneráció vizsgálatára is. Egy ilyen fiatal sebészi ágban a vizsgálódás minden iránya hozhat új ismeretet, eredményt.

Egy kéz problémamentesen, szinte „észrevétlenül” használható, tökéletesen működhet, ha minden alkotóeleme egészséges és funkcióképes. A kézen sok,

több száz nevesített alkotóelem, anatómiai képlet van, melyek harmonikus működése könnyen sérülhet. Mindenki számára ismert, hogy milyen fájdalmas, ha egy papírszél megvágja az ujjbegyet, vagy ha a köröm leválik, vagy környezetében gyulladás alakul ki. Ismert, hogy mennyire képes korlátozni a fogóképességet, ha egy ujj megrándul vagy eltörik. Nagyobb funkcióvesztéssel jár, ha egy ín elszakad, vagy egy éles tárgy elvágja. A kézsebész feladata, hogy ezt a megbomlott harmonikus egységet lehetőség szerint a legtökéletesebb mértékben helyreállítsa. Különösen nehéz sebészeti anatómiai kapcsolat a hajlítóinak közös szakasza, ahol egy szűk csatornában egymásra utalt vérrellátással futnak az inak. Az itt keletkezett sérülések és sebészi beavatkozások sérthetik a csúszó felszíneket, melyek eredményeként fájdalmas mozgáskorlátozottság maradhat vissza. Az első kutatási vizsgálatok, dr. Endrődi János, dr. Simonka János Aurél az inak varratainak, szöveti ragasztóval történő egyesítéseinek eredményességét vizsgálták (Simonka J. A., Endrodi J. 1981). A hajlítóinak zavartalan működéséhez elengedhetetlen ún. palmaris lemez elemző vizsgálata az optimális sebészi helyreállítást célozta. Magyarországon kezdetben a kézsebészek a baleseti sebészet művelőiből verbuválódtak. Számukra természetes, hogy a nehéz, néha megoldatlannak tűnő feladatokra összpontosítsanak. Egyik ilyen kérdéskör volt a csukló egyik rossz vérellátású csontjának, a sajkacsontnak a törése. Dr. Dósa Gábor klinikai munkájában ezen friss és idősült törések ellátására fókuszált, később kandidátusi értekezésének is ez volt a témája.

Dr. Simonka János Aurél egy másik sérüléscsoportot, a perifériás idegsérülés problémakörét vizsgálta. A hatalmas feldolgozott klinikai anyag mellett kísérletes munkájának is ez volt a témája. A Svédországban prof. dr. Göran Lundborg professzornál elkezdett kutatómunkáját idehaza folytatta. A perifériás ideg sérülésekor mikrosebészeti eljárással az idegvégék egyesíthetők. A varrat sikeres lehet, ha megfelelő az idegvégék adaptációja és a varrat feszülésmentes. Ha azonban az idegegyesítés feszülésmentesen nem végezhető el, idegpótlás, vagy kis hiányok esetén áthidaló, a regeneráció irányát meghatározó csatorna létrehozása szükséges. Simonka professzor vizsgálódásai azt célozták, hogy melyik az a természetes anyag, ami a motoros ideg regenerációját leginkább képes befolyásolni és segíteni, milyen szövetközi környezetet kell teremteni az optimális regeneráció eléréséhez? Ezek az alapkutatások, valamint a csont- és lágyrész hiányos állapotban történt végtagmentés kombinált, csont szegment vándoroltatás és mikrosebészeti lebeny együttes alkalmazásának esetei képezték 1994-ben Simonka professzor kandidátusi értekezésének anyagát (Simonka J. A. mtsai. 1985). A mikrosebészeti jártasságú kollégák szükség esetén az egyetem más klinikáinak munkáját is segítették.

Több alkalommal latissimus dorsi microvascularis lebenyt alkalmaztunk koponyacsont-hiány komplex fedése során. Dr. Császár József a Szájsebészeti Klinika segítségére volt a mandibula rekonstrukciók szabad fibula osteomyocutan lebenyeinek alkalmazásakor.

1994-ben Kölnben rendezték az első nagy nemzetközi plexus brachialis sebészettel foglalkozó kongresszust és workshopot. Ezen rendezvényen prof. dr. Simonka János Aurél és dr. Pintér Sándor is részt vett. Ezt követően a kéz és helyreállító sebészeti team munkája újabb feladatokkal gazdagodott. A napi gyakorlatban jelentkező, a kéz traumás sérüléseinek és gyulladásos megbetegedéseinek ellátása mellett, folytatva a regionális replantációs szolgálat tevékenységét és a kéz fejlődési rendellenességeinek sebészi kezelését, a plexus brachialis sérülések sebészi ellátását is felvállaltuk.

A karidegfonat (plexus brachialis) a gerincvelőből az alsó nyaki és a felső háti szakaszon kilépő idegágak együttesét jelenti. Ezek a mozgató- és érzőidegek biztosítják a vállöv és a szabad felső végtag szenzoros és motoros működését.

A karidegfonat megsérülhet a megszületés során. Elhúzódó szülés, túl nagy magzat, vállkifejtési nehézség, ritkán császármetszés kapcsán. A nyak túlnyújtása a plexus brachialis rongálódásához, elszakadásához, ritkán a gerincvelőből történő kiszakadásához vezethetnek. Ilyenkor az újszülött karja vagy a felső végtag bizonyos része aktív mozgásra nem képes. Az esetek túlnyomó többségében az idegeknek csupán a megnyúlása következik be, és a spontán regenerációt követően részlegesen károsodott végtag fejlődik ki. Az idegek elszakadásának vagy kiszakadásának eseteiben sebészi beavatkozás nélkül regeneráció nem remélhető. Ilyenkor az újszülöttet már három hónapos korában meg kell operálni; idegegyesítő, idegpótló műtétet, vagy ún. neurotizációt kell végezni. Az ilyen sérült gyermekeknek 6–7 éves életkorban további felső végtagi funkciójavító műtét, ínhozzabbítás, ínát helyezés vagy osteotomia válhat szükségessé.

A karidegfonat-sérülés másik tipikus formája a rendszerint fiatal felnőttkorban elszenvedett nagy energiájú közlekedési balesetben előforduló károsodás. Ez gyakran gyökkiszakadással, érsérüléssel jár, sebészi beavatkozás nélkül a funkció helyreállítására nincs esély. Ezeket a sérüléseket az életveszély elhárítása után a felépülés korai szakaszában lehetőség szerint a sérüléstől számítva hat hónapon belül el kell kezdeni operálni. Az életminőséget javító részleges funkció helyreállítása rendszerint csak műtétsorozattal érhető el.

Lokálisan, vállövi traumához, vállficamokhoz társulóan részleges plexus brachialis sérülés is keletkezhet. A bevérzések, hegesedések következtében részleges működészavar lép fel a végtagban. Ezekben az esetekben az ideg felszabadítása, neurolysis segíthet.

Érheti bántalom a plexus brachialist vagy ágait a thoracic outlet szindrómában vagy vállövi tunnell szindrómák esetén is. Primer perifériás idegtumor, hónalji irradiáció utáni működészavar is előfordulhat, ami sebészileg kezelhető.

Az 1994-es Kölnben, majd a következő évben Heidelbergben tartott nemzetközi plexus brachialis szimpózium és a szerzőnek, dr. Pintér Sándornak 1996-ban Svédországban a Stockholmi Karolinska Kórházban prof. Thomas Carlstedtnél tett tanulmányútja során szerzett tapasztalatainak birtokában kezdtünk hozzá Szegeden a magyarországi plexus brachialis központ kialakításához.

Hazai és nemzetközi fórumokon bemutattuk programunkat és partnereket kerestünk a szakmai munka fázisaihoz. A Szegedi Tudományegyetem Radiológiai Klinikájával kidolgoztuk a plexus brachialis sérültek MRI és myeloCT vizsgálati protokollját, a Neurológiai Klinikával pedig az elektrofiziológiai vizsgálatok rendjét. A Gyermekklinikával és az Aneszteziológiai Intézzel együttműködve megteremtettünk az újszülöttkori sérültek biztonságos narcozálásának lehetőségét és posztoperatív monitorozását. Kapcsolatba léptünk Katona Ferenc professzorral, a Svábhegyi Fejlődésneurológiai és Rehabilitációs Központ vezetőjével is.

A szervezési és szakmai munka eredményeként Magyarországon Szegeden a Traumatológiai Klinika végzi az újszülöttkori és felnőttkori plexus brachialis sérültek ellátását.

Az utóbbi időben a környező országokból, Ausztria, Szlovákia, Ukrajna, Románia területéről is érkeztek sérültek. Távolabbi országokból, Szíriából, Ománból és az Egyesült Királyságból is jelentkeztek betegek ellátásra. Az elmúlt 20 évben több mint 2500 plexus brachialis helyreállító műtétet végeztünk központunkban.

A plexus brachialis sérülések ellátása újfajta szemléletet, komplexebb ellátást és utókezelést kíván, mint egy-egy perifériás ideg sérülésének ellátása. Ép végtagon egy ideg sérülése általában helyreállítható, vagy a többi ép ideg működésével kiváltható. Karidegfonat-sérülés esetén károsodott és kevésbé károsodott idegekről, funkcióról beszélhetünk. A regeneráció rendkívül hosszú, akár 3–5 év is lehet.

A sérültek optimális klinikai ellátásának igényével számos experimentális és klinikai kutatás indult központunkban. A korábbi perifériás ideg regenerációs kutatásokat és klinikai tapasztalatokat összegezve a perifériás idegsérülés ellátását jelenleg idegvarrattal végezzük. Plexus brachialis sérülés esetén azonban előfordulhat gyöki kiszakadás is. Ilyenkor a motoneuron axonja kiszakad, a sejttest és a periféria között a kapcsolat megszakad. A kiszakadt axon fizikai-

lag olyan mértékben eltávolodik a gerincvelőtől, hogy spontán rekonnekciónak esélye sincs. Az egyik, általunk kialakított experimentális állatmodell annak tanulmányozását célozza, hogy vajon van-e lehetőség a sérült motoneuron túlélését és így regenerációs képességét növelni, a kiszakadt mellső gyökér gerincvelőbe történő reimplantációja, vagy a perifériás ideg implantációja működőképes motoros ideget tud-e eredményezni?

Ugyancsak kérdéses, hogy milyen a regenerálódott perifériás ideg és a célizom között újonnan kialakuló kapcsolat morfológiai és funkcionális tulajdonsága? Változik-e és hogyan a reinnervált izom regenerációja?

Klinikailag is izgalmas kérdés annak vizsgálata, hogy milyen módon történik az új mozgásminta újratanulása? Ennek elemzésére fMRI vizsgálatokat végeztünk.

Nógrádi Antal professzor Idegregenerációs Laboratóriumával együttműködésben végzett kísérletek igazolták, hogy a kiszakadt mellső gyökér motoneuronjainak túlélése befolyásolható. A kísérletek során a klinikai állapotot modellezve gerincvelői motoros ideg kiszakítását végeztünk el patkányokon, majd a kiszakadt idegvéget, más esetben egy perifériás idegdarabot implantálva vizsgáltuk a funkció visszatérését. A reimplantációt a klinikai gyakorlatnak megfelelően különböző időpontokban végeztük. A kísérleteket elvégeztük a sérülés után adott neuroprotektor anyag, a riluzole adásával együtt is. Az eredmények a túlélő motoneuronszám szignifikáns emelkedését és a funkció (pl. pellet reaching teszt) jelentős javulását mutatták (Pintér S. mtsai. 2010).

A reinnervált izom regenerációs kapacitásának vizsgálatát a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Biokémiai Intézetében dr. Zádor Ernő és dr. Mendler Luca irányításával végeztük.

Az intézet korábbi kísérletei során ausztráliai kígyóméreggel (notexin) kezelt patkányizmokban vizsgálták az elpusztult izomstruktúra regenerációját. Ismert volt a folyamat üteme és morfológiai jellemzője. A klinikai gyakorlatban a funkció javításának érdekében reinnerváció után szükséges a neuromuscularis junkció kialakulása és az izomregeneráció létrejötte. A kísérletek során patkányban a n. ischiadicus idegvarrattal történő egyesítését követően az idegregeneráció befejeződésekor végeztünk notexinkezelést az állatok m. soleusán (Pintér S. mtsai. 2003). A morfológiai vizsgálatok és rosttípuselemzés alapján a regeneráció elhúzódó, a soleusizomra nem jellemző szupergyors rosttípus megjelenését eredményezi (Mendler L. mtsai. 2008).

Amikor a sérülést követően egy idegpálya és az általa ellátott izom eredeti kapcsolata nem állítható helyre, de az így kiesett funkció fontos volna, megkerülő innervációt, ún. neurotizációs műtétet végzünk. (2–3. ábra)



2–3. ábra. A C5C6C7 avulziós sérülés után hármás neurotizáció: n. spinal accessorius–n. suprascapularis, részleges n. medianus–n. musculocutaneus, részleges n. radialis.–n. axillaris. A műtét a sérülés után 6 hónappal történt, a képeken a klinikai funkció egy évvel a műtét után. (A beteg a kép kitakarás nélküli közlésére engedélyt adott.)

Jellegzetes példa erre az intercostalis neurotizáció. Ilyenkor ép bordaközi motoros ideg proximalis szakaszát a nervus musculocutaneussal egyesítjük. Így állítjuk helyre a könyök hajlító képességét a m. biceps reinnervációjával. Ilyenkor tudatos légzési aktivitással vált ki a beteg kontrakciót a m. bicepsben. Újszülöttkori plexus brachialis sérülést szenvedett gyermekeken végzett intercostalis neurotizációs műtétet követően legalább öt évvel funkcionális MRI vizsgálatot végeztünk annak megállapítására, vajon az újonnan tanult akaratlagos könyökhajlító mozgásnak hol van a kérgi reprezentációja? A vizsgálatok azt igazolták, hogy az akaratlagos mozgás kérgi aktivitása az ép viszonyoknál várható helyen jelentkezik. Ezeket a vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem MRI laboratóriumában végeztük. Ezen vizsgálatok közben a munkacsoport korábbi munkájához kapcsolódóan újabb kérdés merült fel. Vajon egy perifériás módosulás – vagyis az egyik kéz funkcióvesztése miatt szükségszerűen változó végtagdominancia – megváltoztathatja-e egy agyi funkció lokalizációját? (Auer T., mtsai. 2009).

Klinikai munkánk során a szegedi kézsebészeti központban jó néhány Magyarországon először és azóta is egyedülként végzett műtétet vezettünk be. Ilyen volt pl. az intercostalis neurotizáció, illetve ilyen a könyök vagy alkari hajlítómotor-képzés a m. gracilis funkcionális izomlebensy-plasztikával (Pintér S. mtsai. 2006). Az ilyen műtéteknél a beteg combjának egy izmát ér- és idegellátásával együtt eltávolítjuk, majd a hiányzó biceps vagy az alkar hajlító izomcsoportjának helyére tesszük. Az erek és ideg varratát is elvégezve idővel a működőképes izom alkalmas lehet a felső végtagon hajlításra. Ugyancsak

ilyen az ún. Oberlin-plasztika, melynek során az ép n. medianus egy szakaszának funkcióképességét a műtét alatti idegingerléssel határozzuk meg, majd a megfelelő részt leválasztva a n. musculocutaneussal egyesítjük. Különleges és végső megoldás a teljes gyökkiszakadás esetén alkalmazott műtéti eljárás, melynek során az ellenoldali ép C7-es trunkus felhasználásával a mellkasfalon átvezetve nyerünk működőképes mozgatóidegeket a legfontosabb funkciók helyreállítására. A klinikai munka és a fenti kísérletek alkották szerző PhDtéziseit. Teljes gyökkiszakadás esetén megfelelő feltételek mellett lehetőség van perifériás ideg beültetésére a gerinvelő anterolateralis részére, majd a disztális szakaszon a szokásos anasztomózisokkal a legfontosabb funkciók helyreállítására. Ezeket a műtéteket egyetemünk Idegsebészeti Klinikájának együttműködésével végezzük.

A klinikai munka és az esetszám növekedésével nyilvánvalóvá vált, hogy a sérültek utókezelése különleges ismereteket, gyakorlatot igényelnek. A betegeket időnként visszarendeljük fizioterápiás kezelésre, állapotukról információval szolgálunk a lakóhelyükön ellátásukat biztosító gyógytornászoknak is. Az intézeti tartózkodás ideje alatt a plexus brachialis sérülést szenvedett újszülöttek szüleinek, a fiatal felnőtteknek az elszenvedett lelki trauma feldolgozását pszichológus segíti.

Megismerve betegeink napi problémáit a plexus brachialis sebészeti központ munkáját egy információs hálózat kiépítésével, oktatással kívánjuk kiegészíteni, hogy a fizioterápiás, szociális támogatás mellett egy közösségi kapcsolat is kialakulhasson, a betegek tapasztalataikat egymással is megoszthassák.

A plexus brachialis sebészete mellett a felső végtag helyreállító sebészeti eljárásai közül egyre nagyobb számban végzünk műtéteket stroke vagy cerebrális paresis után kialakult spasztikus kéz ellátására.

A magyarországi felső végtagi protetizálás napjainkban még nem megoldott. Az esztétikai, mechanikus protéziseket a betegek ritkán használják. A myoelektromos felső végtagi protéziseket jelenleg magyar betegek számára is Bécsben készítik. Az Oskar Assmann professzorral kiépülő kapcsolat révén ezen betegek ellátását is a későbbiekben Szegeden tervezzük elvégezni.

A jövőt érintő terveink között szerepel az egyetem mikrosebészettel foglalkozó munkacsoportjainak összefogása, egy közös team létrehozása, mely biztosítja a regionális replantációs feladatok ellátását és a különböző szakmák mikrosebészeti műtéteinek biztonságosabb végrehajtását. Ennek keretében kapcsolódtunk be a Plasztikai Sebészeti Osztály rekonstrukciós mikrosebészeti műtéteibe. Hosszú távon olyan felső végtagi sebészeti rehabilitációs munkacsoport, illetve központ létrehozását tervezzük, mely a klinikai munka és kutatások mellett a képzés, továbbképzés feladatait is ellátja.

Irodalom:

- AUER T., PINTER S., KOVACS N., KALMAR Z., NAGY F., HORVATH A.R., KOSZO B., KOTEK G., PERLAKI G., KOVES M., KALMAN B., KOMOLY S., SCHWARCZ A., WOERMANN F.G., JANSZKY J.: Does obstetric brachial plexus injury influence speech dominance? *Annals of Neurology* 65(1): 57–66. 2009.
- DOCZI T., SIMONKA J.A., KISS G.B., PARDUCZ A.: Rasterelektron-mikroskopische Untersuchung der Mikrogefaess-anastomose. *Zeitschrift für Experimentelle Chirurgie* 14(3): 149–155. 1981.
- MENDLER L., PINTER S., KIRICSI M., BAKA Z., DUX L.: Regeneration of reinnervated rat soleus muscle is accompanied by fiber transition toward a faster phenotype. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 56(2): 111–123. 2008.
- PINTER S., MENDLER L., DUX L.: Neural impacts on the regeneration of skeletal muscles. *Acta Biochimica Polonica* 50(4): 1229–1237. 2003.
- PINTÉR SÁNDOR, JANKA CSABA, KÓSZÓ BALÁZS, CZIFRA ATTILA, SIMONKA JÁNOS AURÉL: Könyök flexió helyreállítása musculus gracilis microvascularis funkcionális izomlebeny átültetésével C5-C6 (C7) szülési plexus brachialis sérülés után 16 évvel. *Magyar traumatológia, ortopédia, kézsebészet, plasztikai sebészet* 50(1): 70–73. 2006.
- PINTER S., GLOVICZKI B., SZABO A., MARTON G., NOGRADI A.: Increased Survival and Reinnervation of Cervical Motoneurons by Riluzole after Avulsion of the C7 Ventral Root. *Journal of Neurotrauma* 27(12): 2273–2282. 2010.
- SIMONKA J.A., ENDRODI J., KISS G., DOCZI T., FRATER L.: Free transfer of the 2nd toe in reconstruction of the thumb. *Zentralblatt für Chirurgie* 106(18): 1218–1221. 1981.
- SIMONKA J.A., ENDRODI J.: Microangiographic study of human flexor tendons on the so called „No Man’s Land” of the hand. *Magyar traumatológia, orthopaedia és helyreállító sebészet* 24(3): 195–202. 1981.
- SIMONKA J., GULYAS G., ENDRODI J.: Transplantation of musculocutaneous free graft of the latissimus dorsi muscle for substitution of soft parts and improvement of circulation on the lower arm. *Magyar traumatológia, orthopaedia és helyreállító sebészet* 28(3): 211–215. 1985.

Cochlearis implantáció az SZTE Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikán

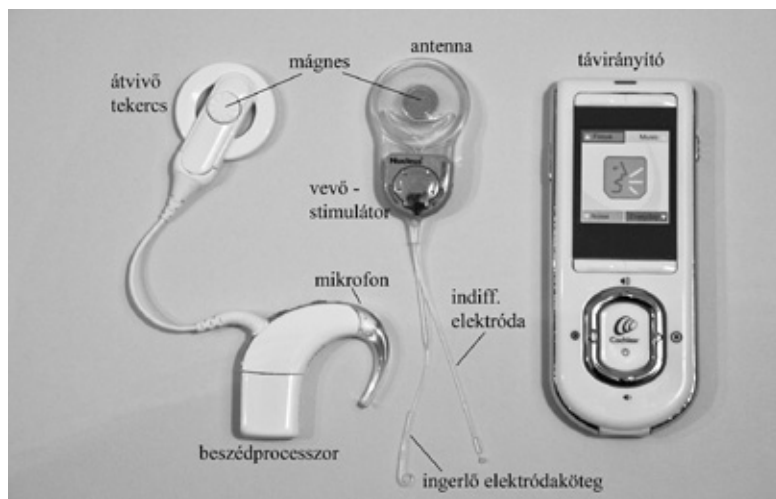
A Szegedi Orvostudományi Egyetemen 1964-ben hozták létre az önálló Fül-Orr-Gégeklinikát. Első igazgatója, *Szabon József*, kiváló gyakorlati szakember volt, aki a klasszikus fül-orr-gége gyógyászat minden ágát művelte. A fülészeti műtési repertoár is a hagyományos sanatiós beavatkozásokra, a mastoidectomiára és az ún. radicalis fülműtetre szorítkozott. Igaz, hogy az akkor már egyre szélesebb körben terjedő tympanoplasticát nem végezték, de a bázisműtétekben szerzett óriási gyakorlat szilárd alapokat teremtett a fejlődéshez, a modern ismeretek befogadásához.

1977-ben, *Ribári Ottó* nyert kinevezést az igazgatói posztra. Nemzetközi híró és tekintélyű szakember volt, aki bár járatos volt a szakma minden területén, elsősorban fülbetegségekkel foglalkozott, ragyogó fülbész volt. A viszonylag hosszú múltra visszatekintő budapesti fülészeti iskola ismeretanyagát rövid idő alatt eredményesen plántálta át a szegedi klinikára. A sanatiós beavatkozások mellett egyre nagyobb számban végeztek tympanoplasticát, a dobhártya és a hallócsontláncolat rekonstrukciójára már bevált módszereket eredeti elemekkel gazdagították. Munkásságuk során eljutottak a középfül-transzplantációig. Kiemelkedően jó eredményeket értek el a különböző okból kialakuló stapes-fixációk sebészetében. A későbbi cochlearis implantáció szempontjából ez nagy jelentőséggel bír, mert a stapidotomiával, stapeductomiával szerzett tapasztalatok birtokában a fülbész számára nem idegen a belsőfül megnyitása. E tekintetben további fontos lépés volt az arcideg extra- és intratemporalis sebészetének bevezetése. Az ideg intratympanalis szakaszának megközelítése ugyanis a mastoidüreg felől történik, posterior tympanotomián keresztül, mely a fejlett cochlearis implantációs műtési technikák egyik lényeges eleme. *Ribári* professzor a klinikán fülbészeti gyakorlóműtőt is kialakított, melyben érdeklődő munkatársai kadaver halántékcsontokon tanulmányozhatták a sebészeti-anatómiai részleteket, és gyakorolhatták a különböző műtési technikákat. A közép- és belsőfül patológiával kapcsolatos egyes kérdések tanulmányozására számos állatkísérletet végeztek, melyek során tovább gyarapíthatták tapasztalataikat. Az audiológiai állomás műszerparkjának felfejlesztésével, elektrofiziológiai labor létrehozásával lehetővé vált a korszerű cochleovestibularis diagnosztikus módszerek, így az objektív hallásvizsgálatok bevezetése is. *Ribári* professzor széles körű hazai és nemzetközi szakmai kapcsolatai révén munkatársai

eljutottak Európa legjobb klinikáira, s az ott szerzett ismereteket sikerrel integrálták klinikai és tudományos munkájukba.

1986-ban, *Czigner Jenő* vette át a klinika vezetését. Tevékenysége átfogta a fül-orr-gége gyógyászat egészét, de különösen a gégszét területén végzett munkássága váltott ki általános elismerést. Vezetésével azonban jelentős eredmények születtek a fülészetben is. A budapesti, a *Czigner* által közvetített, *Bauer* neve által fémjelzett kiváló pécsi fülészeti iskola elvei, tudásanyaga és a külföldről hozott tapasztalatok felhasználásával kialakult a szegedi fülészeti iskola.

A fülorvoslás törekvése a kórfolyamatok gyógyítása mellett a funkció lehetőség szerinti visszaállítása, a hallás javítása. A különböző mértékű nagyothallás visszavezethető lehet a hangvezető rendszer (vezetési halláskárosodás), vagy a Corti-szerv, a hallóideg, magasabb hallópályák károsodására (sensorineuralis halláskárosodás). A két típus kombinálódhat (kevert jellegű halláskárosodás). A vezetési halláskárosodások műtétrel általában javíthatók. A tympanoplasticák jelentős mértékben, a stapes műtétek kizárólagosan ezt a célt szolgálják a hangvezető rendszer helyreállításán keresztül. Ebben a formában önmagukban vagy műtétrel kombinálva jól beváltak a hallásjavító eszközök (hallókészülékek) is. Az ún. sensorineuralis halláskárosodások, melyek döntő többségükben a Corti-szerv károsodására vezethetők vissza, többnyire hallókészülék viselését teszik szükségessé. Súlyos fokú nagyothallás vagy különösen teljes halláskiesés (siketség) esetén azonban a rendkívül fejlett, nagy teljesítményű és kifinomult digitális technikájú hallókészülékek sem segítenek. Ilyenkor egyetlen lehetőségünk marad: a cochlearis implantatio.



1. ábra.

A cochlearis implantációs rendszer (1. ábra) szőrsejt-prothesisiként fogható fel. A belső fülben, a Corti-szervben elhelyezkedő érzősejtek („szőrsejtek”) feladata a hang mechanikai energiájának elektromos, idegi impulzusokká alakítása, melyek a hallópályán a hallókéregbe jutnak. A cochlearis implantációs rendszer mikrofonjával felfogjuk a környezet hangjait, és az ún. beszédprocesszorral testen kívül elektromos jelekké alakítjuk. Ezeket a jeleket rádiófrekvenciás úton juttatjuk a rendszer belső, a fül mögött kialakított csontágyba ültetett egységére. A belső egység részét képezi az ingerlő elektródaköteg, melyet a középfülön keresztül a belső fülbe, a csiga scala tympanijába vezetünk. Az elektromos impulzusokkal így közvetlenül a csiga tengelyében összeszedődő hallóidegrostokat ingereljük, áthidalva a károsodott szőrsejteket.

A cochlearis implantáció indikációja a teljes siketség, vagy olyan súlyos fokú sensorineuralis halláskárosodás, mely jól beállított, nagy teljesítményű hallókészülékkel sem javítható megfelelő mértékben, azaz praelingualis hallássérülés esetén (gyermekek, akik siketen születtek, vagy hallásuk a beszéd megtanulása előtt károsodott) nem biztosítja a kielégítő beszédfejlődést, postlingualis hallássérülés esetén (többnyire felnőttek, akik hallása a beszéd megtanulása után károsodott) pedig a beszédmegértés nem éri el az 50%-ot. Praelingualis hallássérülésben csak akkor érhető el jó eredmény, ha a gyermek 6 éves kora, az auditoros rendszer éréseinek befejeződése előtt történik az implantáció. Amennyiben nem végzik el időben a műtétet, a gyermek siketnémvá válik.

A cochlearis implantációs rendszerrel a hallássérült a készülék beprogramozása után azonnal észleli a környezet hangjait. Postlingualisan hallássérült felnőtt esetében az implantáció eredménye azonnali és látványos. Az érett és kiterjedt központi idegrendszeri kapcsolatokkal rendelkező auditoros rendszer egyetlen meghibásodott egységét, a szőrsejteket pótolva a beteg azonnal jól hall, és verbálisan jól kommunikál. A praelingualis hallássérült gyermekek azonban át kell, hogy menjenek az auditoros rendszer érést, idegi kapcsolatainak kialakulását, a beszédfejlődést illetően ugyanazon a folyamaton, mint ép hallású társaik. Noha a készülékkel jól hallanak, a beavatkozás eredménye csak másfél – két év múlva válik egyértelművé a beszédfejlődésből a tágabb környezet számára is.

Az első igazi cochlearis implantációs rendszer a *House-féle egysátoarnás 3M készülék* volt (USA). Hozzá kapcsolódva 1972-ben jelent meg az első beszédprocesszor. 1972-től a 80-as évek közepéig több mint 1000 siketet, ill. súlyosan nagyothallót, köztük több száz gyermeket implantáltak ezzel az eszközzel. Sok esetben jelentősen javította a szájról olvasást, és voltak, akik szavakat, mondatokat is megértettek segítségével.

Clark és mtsai. alkották meg Ausztráliában az első többcsátoarnás implan-tátumot (Nucleus Multi-channel Cochlear Implant), mely 1984-ben került

szélesebb körben klinikai alkalmazásra, s az általa elérhető eredmények minden addiginál jobbak és biztatóbbak voltak. Az első gyermeket 1989-ben implantálták a készülékkel.

A kongresszusi beszámolók és a szakirodalomban közöltek nyomán a szakmai köztudatban Magyarországon is egyre elterjedtebbé vált a cochlearis implantáció lehetősége. Az egyetemi klinikákon lépések történtek a beavatkozás feltételeinek megteremtésére. Az első műtétet hazánkban *Ribári Ottó* professzor végezte 1985-ben a Budapesti Fül-Orr-Gégészeti Klinikán.

Mint az előzőekben láttuk, a formálódó fülészeti iskola keretében az 1980-as években a Szegedi Fül-Orr-Gége Klinikán is létrejöttek a cochlearis implantatio előfeltételei. Olyannyira foglalkoztatta a fülészeti munkacsoportot a kérdés, hogy már 1987-ben felvették a kapcsolatot *Paul Bánfai* professzorral, az európai cochlearis implantáció egyik vezető egyéniségével és előadást tartottak Dűrenben az implantációra alkalmas siket gyermekek kiválogatásának szempontjairól. A tényleges műtétig azonban még hosszú volt az út. A területen piacvezető és világszerte elismert ausztrál Cochlear céggel való kapcsolatfelvétel után az első teendő a műtéttechnikai részletek és a készülék programozásához szükséges ismeretek elsajátítása volt. Az alakuló munkacsoport tagjai külföldi tanulmányutakon vettek részt; ezek közül kiemelkedő jelentőséggel bírt a Freiburgi és a Nottinghami Cochlearis Implantációs Központban és a Cochlear Európai Központjában, Baselben tett látogatás. A műszerparkot a gyártó cég egészítette ki a szükséges speciális eszközökkel és a programozáshoz szükséges szoftvert és magát az implantációs rendszert is ajándékként, ingyenesen bocsátotta a klinika rendelkezésére.

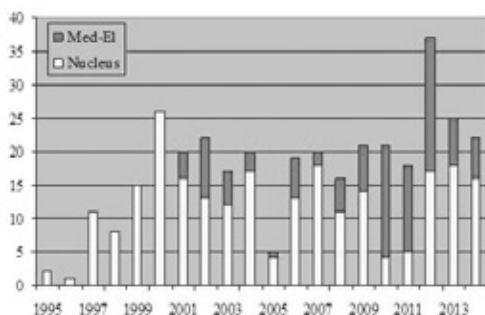
Az első cochlearis implantáció 1995. szeptember 29-én történt Szegeden. *Czigner Jenő* professzor végezte a műtétet *Nicos Marangos* freiburgi docens asszisztenciájával. A 4 ½ éves *P. Evelin* Nucleus CI22M-készüléket kapott (2. a-b. ábra).



2. a-b. ábra.

Ez évben még egy műtétet végeztek külföldi betegen, a következő évben, 1996-ban csak egy implantáció történt. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár 1997-től kezdte finanszírozni az eljárást: beszerezte a készülékeket, és fedezte a műtét költségeit. Ebben az évben már 11 Nucleus-implantátum állt a klinika rendelkezésére (3. ábra).

A Nucleus-implantátumokat Magyarországon először az Audiorex Kft. (ügyvezető: *Karsai Henrik*), majd a Viton Kft. (ügyvezető: *Kerekes Pál*) forgalmazta, később ezt a jogot az Amplifon Magyarország Kft. (ügyvezető: *Terman Tibor*) kapta meg. 2001-től kezdték alkalmazni az osztrák Med-El cég implantátumait. A magyarországi forgalmazó a Victofon Kft. (ügyvezető: *Hevesi János*). A klinika munkacsoportja a mai napig e két cég gyármányaival dolgozik (3. ábra).



3. ábra.

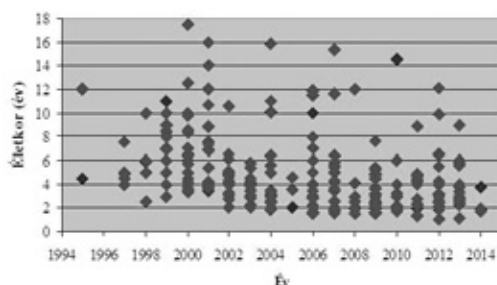
A forgalmazók mellett a gyártóktól, képviselőik közvetítésével (a Cochlear részéről *John de Mora-Mieszkowski*, *Johann Müller*, *Monika Lehnhardt*, *Antonio Sportelli*, a Med-El részéről *Ewald Thurner*, *Dominik Richnovsky*, *Angelika Heinze*) is sok, főleg technikai jellegű, szervezési, logisztikai segítséget kaptak.

A beavatkozás menete kezdetben megfelelt az *Ernst Lehnhardt* professzor, az európai cochlearis implantáció kiemelkedő alakja által Hannoverben kidolgozott „soft surgery” technikának (9. ábra). *Lehnhardt* professzor 1997-ben el is látogatott Szegedre, és *Jóri* dr. asszisztenciájával bemutató műtétet tartott.

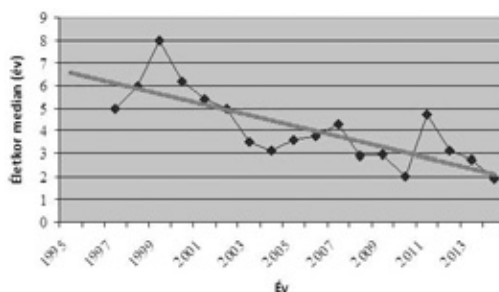
Már az első műtétek után világossá vált, hogy a cochlearis implantáció, az azt megelőző diagnosztikus munka, majd a rehabilitációs folyamat rendkívül összetett és szerteágazó tevékenység, melyet eredményesen csak jól összefogott, speciálisan képzett szakemberekből álló munkacsoport képes végezni. A lazán összeálló csapatot ütőképes implantációs teammé kellett szervezni. Az operáló orvosok *dr. Czigner Jenő* professzor és *Dr. Jóri József* docens voltak, *dr. Szilvássy Judit* és *dr. Torkos Attila* tanársegéd állandó asszisztensként vett részt a műtétekben. Az audiológiai kivizsgálást, a készülékek beállítását

dr. Kiss József Géza fizikus, tudományos főmunkatárs felügyelte, amellet, hogy a technikai feltételek biztosítása is az ő feladata volt, *dr. Szabados Éva* adjunktus audiológus-otoneurológus orvosként működött közre, az intraoperatív funkcionális vizsgálatokat és a postoperatív programozást *Tóth Ferenc* fizikus végezte. A betegekkel és a hozzátartozókkal, a rehabilitációban részt vevő pedagógusokkal, intézményekkel való kapcsolattartás, a rehabilitációs folyamat nyomonkövetése, irányítása, az ismeretterjesztő és továbbképző rendezvények szervezése, a team munkájának koordinálása *Szamosközi Alice* logopédusra hárult.

A munkacsoportnak szembesülnie kellett azzal a ténnyel, hogy korszerű módszerekkel végzett általános újszülött-csecsemőkori hallásszűrés hiányában a praelingualis súlyos hallássérülések sokszor meglepően későn kerülnek felismerésre, és emiatt elvileg sincs mód az ideális életkorban való implantációra (4–5. ábra).



4. ábra.

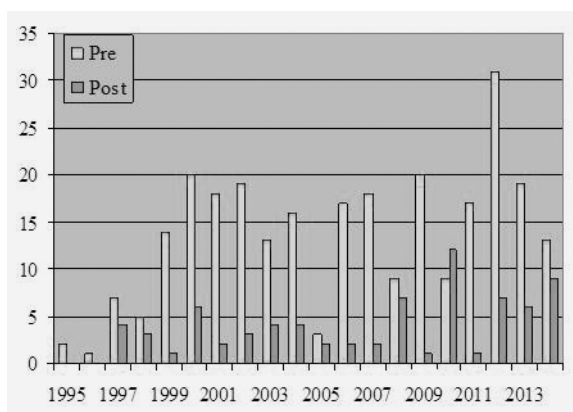


5. ábra.

Tovább rontotta a helyzetet, hogy a hallássérülttel kapcsolatba kerülő egészségügyi dolgozók és pedagógusok közül csak nagyon keveseknek voltak ködös ismereteik, a lakosság pedig egyáltalán nem hallott a cochlearis implantációról.

Még rosszabb volt, hogy egyes ellenérdekelt pedagógusok, sőt maguk a siketek, különböző okokra hivatkozva, mereven elutasították, szenvedélyes ellenpropagandát fejtettek ki az eljárással szemben. A munkacsoport a gyártó és forgalmazó cégek támogatásával és külföldi előadók bevonásával továbbképző előadások sorozatát szervezte orvosok, védőnők, pedagógusok számára. Minden lehetőséget magragadtak, hogy az elektronikus és írott media segítségével a lakosság figyelmét is felhívják az új, első hallásra fantasztikusnak ható lehetőségre.

Komoly problémát jelentett az első években igen korlátozott számban rendelkezésre álló készülékek elosztása. Prioritást élveztek a gyerekek, de közülük is azokat kellett kiválasztani, akiknél látványos eredményre lehetett számítani, hogy meggyőzzék a szkeptikusokat. Hasonló okból kellett postlingualisan hallássérült felnőtteket operálni, mert ezeknél az eredmény azonnali és rendkívül meggyőző volt. Az összes beteg mintegy $\frac{3}{4}$ -e praelingualisan hallássérült, vagyis az implantációk döntő többsége kisgyermekkorban történik (6. ábra).



6. ábra.

Az első néhány év a tapasztalatgyűjtés időszaka volt. A kérdéskör szakirodalmát napra készen kellett követni, a munkatársak számos, célzottan a cochlearis implantációval foglalkozó szimpóziumon vettek részt. Rendszeres résztvevői voltak a praeoperatív diagnosztikával, a műtéti technikával, a készülék beállításával és ellenőrzésével, a rehabilitációval foglalkozó, általában a gyártó cégek támogatásával rendezett továbbképzéseknek. Szegeden is több cochlearis implantációs workshopot rendeztek (1997, 1998, 2002).

A fejlesztést végző pedagógusokkal és intézményekkel országsszerte nagyon jó kapcsolatokat sikerült kiépíteni. Nagy jelentőségű volt a Kaposvári Duráczy

József Egységes Gyógypedagógiai és Módszertani Intézménnyel kialakított együttműködés. *Mihalovics Jenő* igazgató és utóda, *Gyurina Éva* és *dr. Totth László* audiológus főorvos nagy odaadással ápolták a szakmai és baráti kapcsolatot, ami szép eredményeket hozott a súlyosan hallássérült gyermekek rehabilitációjában. A Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Audiológiai Szekcióján belül alakult Cochlearis Implantációs Munkacsoport társelnökei *Mihalovics Jenő* és *dr. Jóri József* voltak. Hasonlóan értékes volt az ELTE Bárczi Gusztáv Gyógypedagógiai Kar Hallássérültek Pedagógiája Tanszékhez fűződő kapcsolat. *dr. Csányi Yvonne* tanszékvezető professzor és utóda, *dr. Perlusz Andrea* a cochlearis implantáció elkötelezett híveivé és pedagógiai vonatkozásainak kiváló szakértőivé váltak. A pedagógusokkal való együttműködésben kifejtett tevékenységéért *dr. Czigler Jenő* és *dr. Jóri József* Duráczky József és Bárczi Gusztáv-émlékérmeket, *Szamosközi Alice* Kempelen Farkas-émlékérmeket kapott.

Pár év után érdemes volt összegezni és publikálni a tapasztalatokat. 1995–2002 között 105 implantáció történt a klinikán. Az eredmények hasonlóak voltak, mint a külföldi nagy centrumokban. A munkacsoport tagjai erről rendszeresen beszámoltak a hazai és külföldi szakmai fórumokon, ill. közölték a szaklapokban. Különlegesen érdekesek voltak a speciális esetek, amelyekről szóló beszámolók nagy visszhangot váltottak ki szakmai körökben. Körültekintő kivizsgálást, felkészülést igényelt a vak-siket, epilepsziás, daganatos, belsőfül-fejlődési rendellenességben, osteogenesis imperfectában szenvedő, meningitis következtében megsiketült gyermekek implantációja. Megszületett az első cochlearis implantációs témájú PhD-értekezés is (Szilvássy Judit: Cochlear implantation, a medical intervention utilizing electrical field stimulation. Szeged, 1999).

Az eredmények értékelésének és dokumentálhatóságának javítására a Soros Alapítvány támogatásával (Tesztsorozat gyermekek cochlearis implantatio utáni beszédpercepciójának vizsgálatára, Soros, 1999) beszédértési tesztet dolgoztak ki (7. ábra).



7. ábra.

Az első eredményekre alapozva más támogatásokra is sikerrel pályáztak, ami jelentősen előrevitte a munkát. (Eseményfüggő potenciálok paraméterváltozásai hallókészüléket viselő és cochlearis implantált betegeknél. ETT 650/1996, 1997–2000; Cochlearis implantáción átesett gyermekek rehabilitációja. Soros, 651/5, 1998; Cochlearis implantált betegeken végzett elektrofiziológiai vizsgálatok. ETT 597-11/2000, 2000–2003; Objektív elektrofiziológiai módszerek kidolgozása, alkalmazása a cochlearis implantátumok optimális működéséhez. OTKA T/14-048195, 2002–2005.)

A rehabilitációs munka hatékonyságának javítására az implantátumot viselők, illetve a gyerekek szülei, az orvosok és a pedagógusok közti tapasztalatcsere megkönnyítésére, a kapcsolatok baráti, közvetlenebbé tételére a team számos hangulatos és kötetlen összejövetelt szervezett (Mikulás, karácsonyi parti, farsangi mulatság, stb. – 8. ábra). Ezt a szerepet és az implantáltak érdekévédelmét a 2007-ben alakult Magyar Cochlearis Implantáltak Egyesülete és a Fülimplantáltak Egyesülete vette át.



8. ábra.

2002-től 2011-ig *Jóri József* professzor vezette a klinikát. A cochlearis implantáció továbbra is kiemelt területe maradt a klinikai munkának. A munkacsoporthoz új tagok csatlakoztak: *dr. Rovó László* docens operáló, *dr. Jarabin János András* tanársegéd audiológus orvosként. Mód nyílt infrastrukturális fejlesztésekre, a betegeket, a gyermekek szüleit méltó környezetben lehetett fogadni, a készülékek programozása, ellenőrzése, a gyermekek hallás- és beszédfejlődésének felmérése, a dokumentáció kellemes, otthonos körülmények között zajlott.

A Szegedi Cochlearis Implantációs Centrum ekkorra már nemzetközileg is ismert és elismert volt. 2002-ben *Jóri* professzort hívták meg az első szerbiai műtét elvégzésére. Novemberben *dr. Dragan Dankuc* újvidéki klinikaigazgatóval két gyermeket implantáltak sikeresen. A készülékek intraoperatív tesztelése, a műtét utáni programozás és a szerb kollégák ezirányú kiképzése *dr. Kiss József Géza* tudományos tanácsadó feladata volt.

Közben a gyártó cégeknél és a nagy külföldi centrumokban intenzíven folytak a fejlesztések. A munkacsoportnak mind elméletileg, mind a gyakorlatban követnie kellett az új ismereteket. Bővíteni igyekeztek a szakmai kapcsolatokat, együttműködést, de első helyen továbbra is a hannoveri és a freiburgi központ maradt. *Dr. Torkos Attilának* lehetősége volt a Hannoveri Egyetemi Klinikán az elméleti kutatásokba is bekapcsolódni *dr. Thomas Lenarz* és *dr. Timo Stöver* professzorok irányításával. Ennek nyomán, kétéves munka eredményeként sikerült megvédenie PhD-disszertációját (Torkos Attila: A cochlearis implantáció indikálásának nehézségei és buktatói ismert és ismeretlen belső fül lézió okozta gyermekkori sükettségben. Szeged, 2008).

Tóth Ferenc fizikus a programozásban, a készülékek rendszeres ellenőrzésében tett szert óriási gyakorlatra. Speciális esetekben más munkacsoportok is tőle kértek és kérnek segítséget. A beteganyag folyamatos növekedése miatt több műszaki szakembert és pedagógust képzett ki az implantációs rendszerek beállítására. Hosszú évek tapasztalatát és elméleti vizsgálatait felhasználva szintén megírta és megvédte PhD-értekezését (Tóth Ferenc: Akusztikusan kiváltott válaszok speciális alkalmazása. Szeged, 2010).

A közvetlen orvosi szempontok mellett továbbra is nagy súlyt fektettek a rehabilitációval kapcsolatos feladatokra, s az ezzel kapcsolatban felmerülő problémákra. A rehabilitációban részt vevő pedagógusokkal együtt számos intézményben voltak tapasztalatcserén, melyek közül kiemelkedő a berlini központban 2006-ban tett látogatás. *Szamosközi Alice* logopédus 2004-ben egyetemi diplomát szerzett az ELTE Bölcsészettudományi Karán és Pedagógiai és Pszichopedagógia Karán, szakdolgozatában a cochlea implantált gyermekek rehabilitációjával, annak nehézségeivel, buktatóival foglalkozott (Szamosközi Alice: A cochlearis implantáció és a cochlea implantált gyermekek (re)habilitációja. Budapest, 2004).

A súlyos halláskárosodások oka sokszor rejtve marad. Lehetőség szerinti megállapítása gondos, körültekintő kivizsgálást igényel. Ennek egyik fontos momentum a genetikai vizsgálat, mely az SZTE Orvosi Genetikai Intézetben történik. A „Genetikai mutációk szűrésére alkalmas általános módszer kifejlesztése, különös tekintettel a nem-szindrómás hallásvesztésre” c., GVOP-3.1.1.-2004-05-0498/3.0 sz. (2005–2006) pályázat keretében *dr. Kiss József Géza* tudományos tanácsadó vezetésével a halláskárosodás esetleges genetikai hátterének tisztázására vizsgálati protokollt dolgoztak ki. A kutatások eredményeit felhasználva PhD-disszertáció is született (Nagy L. Attila: Nem-szindrómás halláskárosodások Magyarországon: molekuláris biológia és klinikai adatok. Szeged, 2010).

A cochlearis implantáció kapcsán a csiga mikroanatómiáját világszerte behatóan tanulmányozták, s számos olyan részletre derítettek fényt, melyet

a cochleostoma kialakításánál és az elektróda insertiójánál feltétlenül figyelembe kell venni. A vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy az eredetileg ajánlott „soft surgery” technika során az ingerlő elektróda sok esetben nem a scala tympaniba, hanem a scala vestibuliba került (9. ábra).



9. ábra. A klasszikus „soft surgery” technikánál, mint Briggs és mtsai. ábrájából is kitűnik, az elektróda könnyen a scala vestibuliba kerülhet

A Corti-szerv maradványait azonban célszerű óvni, hogy a residuális hallást, mely bizonyos körülmények között nagyon fontos, megőrizhessük. Ausztrál, amerikai és európai kutatócsoportok új eljárást dolgoztak ki, mely közvetlenül a kerek ablak mellett kiképzett cochleostomán át biztosítja az elektródaköteg scala tympaniba juttatását (10. ábra).



10. ábra.

A munkacsoport fülsebészei részt vettek egy *dr. Robert Briggs* professzor által vezetett kurzuson Melbourne-ben, majd a műtéttechnika részleteit a Cochlear cég mecheleni (Belgium) laboratóriumában gyakorolták be *dr. Timo Stöver* professzor irányításával. Hasznos ismeretekre tettek szert a Cochlear sydneyt és a Med-El innsbrucki gyárában, ill. fejlesztő részlegeiben tett látogatások alkalmával is.

Minden szakmai fórumon hangsúlyozzák, hogy az implantáció eredményessége szempontjából döntő fontosságú az időfaktor, azaz a beavatkozást minél előbb el kell végezni, főleg a praelingualisan hallássérült gyermekeken, lehetőleg már 1 éves korban, vagy azt megelőzően. A korszerű általános újszülött-, ill. csecsemőkori hallásszűrés hiányában a munkacsoport által implantált gyermekek

átlagéletkora csak lassan csökkent, ezért a kismamák számára a beszédfejlődést összefoglaló ismeretterjesztő anyagot állítottak össze, melynek alapján időben felmerülhet a szülőkben is a halláskárosodás gyanúja (11. ábra).



11. ábra.

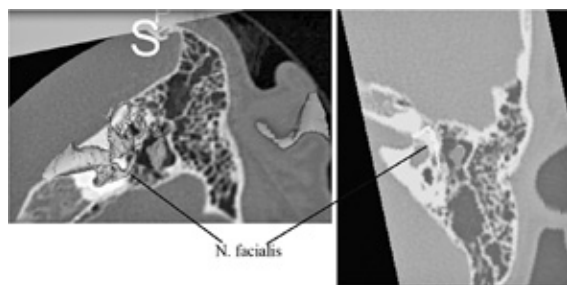
2011 decemberétől dr. Rovó László professzor vezeti a klinikát. Új lendületet vett a cochlearis implantációs program is. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár az előzőeknél lényegesen több implantációs rendszer beszerzése mellett döntött, részben humánus, részben anyagi megfontolásokból, jól érzékelve, hogy a siket-néma érzékszervi fogyatékos nagyobb terhet ró élete folyamán a társadalomra, mint az implantátum beszerzése és üzemeltetése, a beszédprocesszor időnkénti cseréje. Amellett, hogy ettől kezdve minden rászoruló ellátható implantátummal, mód nyílik a kétoldali implantációra, és nyitni lehet az időskori súlyos halláskárosodások irányában is. A szakirodalom egyértelműen a bilaterális implantáció mellett foglal állást. Jobb a betegek beszédmegértése, főleg zajos környezetben, a gyermekek beszédprodukciója gyorsabban fejlődik, az iskolában kevésbé fáradnak el, jobb a teljesítményük. Rendkívül előnyös, hogy irányhallásuk is van. A beavatkozást a lehető legkorábban kell elvégezni, lehetőleg egy ülésben, vagy a két műtét között rövid intervallummal. A feladat kettős: a halláskárosodást már újszülött- vagy fiatal csecsemőkorban diagnosztizálni és a műtéti technikát oly módon fejleszteni, a beavatkozás idejét annyira lerövidíteni, hogy az egy ülésben végzett kétoldali implantáció se jelentsen túl nagy megterhelést a gyermek számára.

2012–2013-ban jelentős fejlesztések történtek az audiológiai állomáson és az elektrofiziológiai laborban. A hagyományos szubjektív audiometriás módszerek, tympanometria és stapédius-reflex vizsgálat, otoacusticus emissio és BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry), ECochG (Electrocochleographia) mellett rendelkezésre állnak a legkorszerűbb vizsgáló berendezések a hallás objektív meghatározásához, mint az ASSR (Auditory Steady State Response) vagy

a CAEP (Cortical Auditory Evoked Potential), melynek különös előnye, hogy vizsgálatához nem kell a gyermeket elaltatni. Az objektív hallásvizsgálatok révén tehát minden feltétel adott a halláskárosodás korai és gyors felismeréséhez és felméréséhez (4. és 5. ábra – Az 5. ábrán jól látható, hogy az implantált gyermekek életkora lassan csökken és az ideális életkor felé tendál.)

Szükség van természetesen a társszakmák bevonására a diagnosztikus folyamatba. Elengedhetetlen a képalkotókkal történő részletes vizsgálat (CT, MRI), de fontosak a laboratóriumi vizsgálatok (CMV, toxoplasmosis stb.), adott esetben a magas szintű gyermekgyógyászati konzílium, szükség esetén a szív, vese, szem, csontok, pajzsmirigy vizsgálata. Előzőekben már említettük a genetikai vizsgálat jelentőségét. A helyes indikáció és a sikeres rehabilitáció záloga a fejlesztő pedagógusokkal való szoros együttműködés. Mindezek jól szervezetten illeszkednek az implantációs team tevékenységébe.

Rovó professzor intenciójára fontos módosításokat végeztek a műtéttechnikát illetően is. Másokhoz hasonlóan felismerték, hogy nem szükséges a kerek ablak mellett cochleostomát készíteni, hanem bizonyos műfogásokkal az elektrodaköteg magán az ablakon át is akadálytalanul bevezethető („round window approach”). Ez időspóroló eljárás, kevésbé traumatikus, és abszolút biztos, hogy a scala tympaniba jutunk (10. ábra). A műtési eljárás lényeges eleme a tympanotomia posterior, melyen át a mastoidüregből a dobüregbe hatolunk. A tympanotomia posterior rettegett szövödménye az arcidegsérülés, ezért az operatőr rendkívül óvatosan és emiatt lassan dolgozik ezen a területen. A munkacsoport műtét előtt a CT-felvételekből virtuális három dimenziós képet készít a halántékcsontról, s tájékozik az anatómiai képletek elhelyezkedéséről (12. ábra).



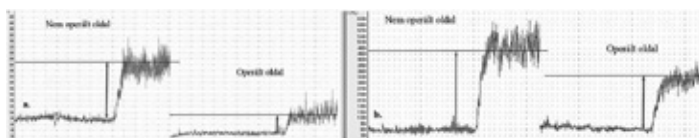
12. ábra.

Műtét közben monitorozzák a n. facialis működését. A mimikai izmokba elvezető elektrodákat szúrva és a n. facialis közelében elektromos ingerlést végezve a monitoron regisztrálható az izomösszehúzódásból eredő akciós potenciál, s így jól lokalizálható az ideg lefutása (13. ábra).



13. ábra.

Az eljárással töredékére csökkenthető a tympanotomia posterior időtartama. Egyszerűsítették az implantátum, ill. elektroda rögzítésének módját is. További időmegtakarítást jelentett egy új, minimálisan invazív behatolási mód kidolgozása és bevezetése. A szokásos, főleg az eredeti „soft surgery” technikához javasolt lágyrészmetszés zárása több rétegben meglehetősen sok időt vesz igénybe. Emellett néhány betegen előfordult, hogy akár több hónappal a műtét után az implantátum feletti bőr elhalt, valószínűleg a metszésvezetésből, illetve hegesezésből adódó keringési zavar miatt. Általában sikerült plasztikai módszerekkel orvosolni a problémát, de volt, hogy az implantátumot el kellett távolítani, és csak később vagy a másik oldalon lehetett újabb beültetést végezni. A klinikán ezért a retroauricularis bőrterület vérellátásának lézer-Dopplerrel való feltérképezése után olyan lágyrészmetszésből végzik a behatolást, mely a nagyobb tápláló ereket kikerüli, és alig hosszabb, mint az egyszerű mastoidectomiánál alkalmazott retroauricularis bőrmetszés (14. ábra).



14. ábra.

Zárása még több rétegben is csak néhány percre tart. Felszívódó varróanyaggal dolgozva az is elkerülhető, hogy a gyermeket a varratszedéshez újra kelljen altatni. A műtéttechnikai módosítások révén elérhetővé vált a beavatkozás időtartamának kb. 1 ½ órára csökkentése, s így – az időfaktort tekintve – elvileg egy ülésben is elvégezhető a bilaterális implantáció.

A Szegedi Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikán 2014. május 15-ig 347 cochlearis implantációt végeztek 306 betegen. Az implantációs rendszerrel minden beteg tisztahang hallásküszöbe a normálshoz közeli volt. A 71 postlingualis hallássérültet tekintve az eredmények rendkívül jónak mondhatók. Gyakorlatilag mindenkit sikerült maradék nélkül rehabilitálni, a legtöbben eredeti foglalkozásukat folytathatták.

A praelingualisan hallássérült gyermekek esetében az eredmények jelentős mértékben attól függtek, milyen idős korukban történt a beavatkozás, de az egyéni adottságok, képességek, járulékos sérülések ezt nagyon sok esetben felülírták. A 235 praelingualis hallássérült gyermek túlnyomó többségét halló óvodában helyezték el, illetve halló iskolában tanulhattak. Időközben 46-an váltak nagykorúvá. Közülük 2-en diplomát szereztek, 10 felsőfokú intézmény hallgatója. 13 gyermek szakközépiskolában érettségizett és dolgozik, 11 szakmunkás-bizonyítványt szerzett, 7 jelenleg is valamilyen középfokú képzésben vesz részt. 3 a siketek és nagyothalók iskolájának 10. osztályát fejezte be. Viszonylag sok probléma adódott ebben a csoportban a dysphasiás gyermekekkel, s ezek a beteganyag csaknem 30%-át (!) tették ki. A tapasztalat azonban azt mutatja, hogy az idő előrehaladtával az ő beszédük is egyre jobb. A tizenévesen vagy felnőtt korban operált praelingualis hallássérültek a folyamatos beszédet csak hallás után általában nem értették, de sajról olvasással együtt tökéletesen kommunikáltak, és a hallás más módon is segítette mindennapi életüket (pl. közlekedés). Beszédük sok gyakorlással jelentősen feltisztult. Ez a csoport azonban nehezen habilitálható, nem elhanyagolhatóak a pszichés problémák, közülük került ki az a két beteg is, aki véglegesen eltávolíttatta implantátumát.

A munka minőségének elismerését jelzi, hogy a gyártó cégek fejlesztő csoportjai, külföldi klinikák szakemberei több vonatkozásban keresik a munkacsoporttal az együttműködést. Az implantálható hallásjavító eszközökkel, elsősorban a cochlearis implantációval szerzett jó hírnév nagyban hozzájárult, hogy a European Federation of Audiology Societies (EFAS) 2013-ban hazánkban rendezte 11. kongresszusát *dr. Kiss József Géza* tudományos tanácsadó elnökletével. A világ vezető audiológusai az implantálható hallásjavító eszközökön végzett objektív mérőmódszerekkel kapcsolatos következő szimpózium helyszínéül ugyancsak Magyarországot választották (International Symposium on Objective Measures in Auditory Implants), s felkérték *Kiss dr.-t*, akit időközben a Magyar Fül-Orr-Gégeorvosok Egyesülete Audiológiai Szekciójának elnökévé választottak, a rendezvény megszervezésére. A cochlearis implantáció tehát méltán nevezhető az SZTE Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika sikertörténetének.

Összegezve

Cochlearis implantáció 1995–2014 május 15. között:	347
Készülékek gyártmány szerint	
Nucleus:	238
Med-El:	109
Operált betegek száma:	306
Praelingualis hallássérült:	235
Postlingualis hallássérült:	1
Bilaterális implantáció:	25
Bilateralis implantáció egy ülésben:	3
Reimplantáció:	14
meghibásodás:	5
szövődmény:	9
Bilat. + reimpl. (meghibásodás):	1
Explantáció (végleges eltávolítás):	4
szövődmény (ismétlődő meningitis, kilökődés):	2
beteg kívánságára:	2
Szövődmények:	
Bőrnecrosis az implantátum fölött – kilökődés:	11 (3,6 %)
Átmeneti arcidegbénulás:	3 (0,98%)
Liquorrhoea:	5 (1,6 %)
Meningitis:	(0,6 %)

A munkacsoport tagjai 2014-ben:

- Dr. habil. Rovó László PhD tanszékvezető egyetemi tanár
- Dr. habil. Jóri József C. Sc., PhD egyetemi tanár
- Dr. habil. Kiss József Géza C. Sc., PhD tudományos tanácsadó, fizikus
- Dr. Tóth Ferenc PhD tudományos munkatárs, fizikus
- Szamosközi Alice logopédus
- Dr. Jarabin János András tanársegéd, audiológus
- Dr. Perényi Ádám klinikai orvos
- Dr. Csorba Gréta klinikai orvos

Irodalom:

- CZIGNER, J., KISS, J.G., KATONA, E., NAGYMAJTÉNYI, E., JÓRI, J.: Screening of deaf children for cochlear implant. In: Bánfai, P. (ed.): *Cochlear implant: current situation. International cochlear implant symposium*, 653–655. 1987.
- CZIGNER, J., SZILVÁSSY, J., JÓRI, J., KISS, J.G.: Cochlear implantation in Szeged. A recently developed centre in South Hungary. *Int. J. Artif. Organs* 20: 532. 1997.
- JÓRI, J., KISS, J.G., SZAMOSKÖZI, A., TÓTH, F., TORKOS, A.: A Szegedi Cochlearis Implantációs Centrum megalakulása és működése 1995–2002 között. *Fül-Orr-Gégegyógy.* 48: 272–281. 2002.
- KISS, J.G., TÓTH, F., JARABIN, J., SZABADOS, É., SZAMOSKÖZI, A., TORKOS, A., JÓRI, J.: Idegi válasz telemetriás (NRT) vizsgálatok cochlearis implantált betegeken. *Fül-Orr-Gégegyógy.* 48: 268–271. 2002.
- KISS, J.G., TÓTH, F., JÓRI, J., SZILVÁSSY, J., CZIGNER, J.: Cochlear Implant and Hearing Aid Users and Auditory Event-Related Potentials (MMN, N2B, P300). *Int. J. Artif. Organs* 20: 512. 1997.
- KISS, J.G., TÓTH, F., JÓRI, J., SZILVÁSSY, J., SZABADOS, É.M., CZIGNER, J.: Cochlear implant and hearing aid users and auditory event-related potentials (MMN, N2B, P300). *The Int. Tinnitus J.* 4 (Suppl. 1): 36–37. 1998.
- KISS, J.G., TÓTH, F., JÓRI, J., SZILVÁSSY, J., SZABADOS, É., CZIGNER, J.: Cochlear implant and hearing aid users and auditory event-related potentials (MMN, N2B, P300). *The Int. Tinnitus J.* 4 (Suppl. 1): 36–37. 1998.
- NAGY, A.L., CSÁKI, R., KLEM, J., ROVÓ, L., TÓTH, F., TÁLOSI, G., JÓRI, J., KOVÁCS, K., KISS, J.G.: Minimally invasive genetic screen for GJB2 related deafness using dried blood spots. *Int. J. Pediatric Otorhinolaryngology* 74: 75–81. 2010.
- SZILVÁSSY, J., CZIGNER, J., JÓRI, J., TÓTH, F., SZILVÁSSY, Z., MORA-MIESZKOWSKI, J. DE, KISS, J.G.: Cochlear implantation of a Hungarian deaf and blind patient with discharging ears suffering from Behcet's disease. *J. Laryngol. Otol.* 112: 169–171. 1998.
- SZILVÁSSY, J., CZIGNER, J., SOMOGYI, I., JÓRI, J., KISS, J.G., SZILVÁSSY, Z.: Cochlear implantation in a patient with grand mal epilepsy. *The Journal of Laryngology and Otology* 112: 567–569. 1998.
- SZILVÁSSY, J., FERDINÁNDY, P., KISS, J.G., JÓRI, J., MÜLLER, J., CZIGNER, J.: Involvement of glibenclamide-sensitive potassium channels in

- vasorelaxation by cochlear nerve stimulation. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 254 (Suppl. 1): 6–8. 1997.
- SZILVÁSSY, J., JÓRI, J., CZIGNER, J., TÓTH, F., SZILVÁSSY, Z., KISS, J.G.: Cochlear implantation in osteogenesis imperfecta. *Acta oto-rhino-laryngologica belg.* 52: 253–256. 1998.
 - TORKOS A., CZIGNER J., JARABIN J., TÓTH F., SZAMOSKÖZI A., KISS J.G., JÓRI J.: Recurrent bacterial meningitis after cochlear implantation in a patient with a newly described labyrinthine malformation. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 73: 163–171. 2009.
 - TORKOS A., TESCHNER M., ERFURT P., PAASCHE G., LENARZ T., STÖVER T.: The use of buccal smears for a non.invasive screening of the 35delG mutation of the Connexin-26 gene in hearing impaired young children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 70: 965–971. 2006.
 - TORKOS, A., WISSEL, K., WARNECKE, A., LENARZ, T., STÖVER, T.: Technical Report: Laser Microdissection and Pressure Catapulting is superior to conventional manual dissection for isolating pure spiral ganglion fractions from the cochlea. *Hear Res.* 235: 8–14. 2008.
 - TÓTH, F., KISS, J.G., JÓRI, J., SZILVÁSSY, J., CZIGNER, J.: Electro-physiological investigations in cochlear implant users. In: *Proceedings of the International Békésy Centenary Conference on Hearing and Related Sciences 1999*, Socio-Product, 235–240. 1999.
 - TÓTH, F., KISS, J.G., WALLENBERG, E. VON, SZILVÁSSY, J., JÓRI, J., CZIGNER, J.: Cochlear implant performance using headset with interference supression circuitry. *Laryngo-Rhino-Otol.* 79 (Suppl. 1): 324. 2000.
 - TÓTH F., SZAMOSKÖZI A., ROVÓ L., JARABIN J., NAGY L. A., JÓRI J., KISS J.G.: Cochlear implantation in elderly patients. *J. Hear. Sci.* 1: 84. 2010.
 - VASS G., TORKOS A., ALTMAYER A., CZIGNER J., JÓRI J., ROVÓ L., IVÁN L.: Epicutaneous patch test – a new diagnostic option to prevent the rejection of silicone-covered cochlear implants in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 77: 1635–1638. 2013.
 - VASS G., TORKOS A., IVÁN L., CZIGNER J., JÓRI J.: Cochleáris implantációt követően kialakult bőrnekrozis dermato-chirurgiai kezelése klinikánk gyermek-beteganyagában. *Fül-orr-gégegyógy.* 56: 23–27. 2010.

SZÉCHENYI 2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Regionális
Fejlesztési Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

Honnan jövünk? Kik vagyunk? Hová megyünk?
– Paul Gauguin csodálatos festményének címe jól leírja a Szegedi Egyetemi Tudástár jelen kötetének küldetését. A kötetben szereplő tanulmányok akár a kolozsvári gyökerekig, akár a múlt század első harmadáig, a klebelsbergi újrakezdés időszakáig visszanyúlva foglalják össze – érdeklődő laikusok számára is érthető, élvezetes formában – a Szegedi Tudományegyetemen vagy annak jogelőd intézményeiben folytatott élő természettudományos kutatásokat, azok legfontosabb szereplőit, eredményeit. A kötet ugyanakkor több mint egy tudománytörténeti visszapillantás, hiszen ezek a tudományos iskolák, kutatóműhelyek máig aktív szereplői területüknek, folyton megújulva, hazai és külföldi kollégáikkal együttműködve-versenyezve dolgoznak a város, a régió és az egész nemzet gazdasági, szellemi gyarapodása érdekében. Mindezeket közelebbről megismerheti, ha a kezében tartott könyvet elolvassa.

